

**SPINALE METASTASEN - EINE OPERATIONSINDIKATION?**  
**RETROSPEKTIVE ANALYSE AUS DER KLINIK**  
**FÜR NEUROCHIRURGIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS IN JENA**  
**VON 1995 BIS 2006**

**DISSERTATION**

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOCTOR MEDICINAE (DR. MED.)

VORGELEGT DEM RAT DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

VON MANUEL LUHN  
GEBOREN AM 23.07.1984  
IN MÜHLHAUSEN

JENA 2011

### **Gutachter**

1. Prof. Dr. med. R. Kalff, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. med. T. Wendt, Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. med. R. Firsching, Universitätsklinikum Magdeburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15. Mai 2012

Für meine Mutter und  
meinem tödlich verunglückten Vater (\*1959 †2007)

### Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aufl.	Auflage
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Carcinoma
Chemo	Chemotherapie
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary
ED	Erstdiagnose
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
IL-1, -6	Interleukin-1 bzw. -6 (Botenstoff des Immunsystems)
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KHK	Koronare Herzkrankheit
KPS	Karnofsky Performance Status / Karnofsky-Index
Log	Logarithmus
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten
OP	Operation
PGF2	Prostaglandin F2
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SWS	Sakralwirbelsäule
SWK	Sakralwirbelkörper
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
ÜZ	Überlebenszeit
VAS	Visuelle Analog Skala

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>3</b>
2.1 Spinale Metastasen .....	3
2.2 Epidemiologie.....	4
2.3 Pathogenese und pathophysiologische Mechanismen spinaler Metastasen.....	6
2.4 Symptome.....	8
2.5 Diagnostik.....	9
2.6 Therapieprinzipien.....	13
2.6.1 Nichtoperative Behandlung.....	13
2.6.2 Indikationen und Kontraindikationen für eine Operation .....	16
2.6.3 Chirurgische Therapie .....	17
2.6.3.1 Minimalinvasive Eingriffe.....	20
2.6.3.2 Vertebroplastie und Kyphoplastie .....	20
2.6.3.3 Dekompressive Laminektomie .....	21
2.6.3.4 Tumorresektion und Stabilisierung der Wirbelsäule .....	22
2.6.3.5 Spinale stereotaktische Radiochirurgie (SRS).....	22
<b>3 Fragestellung und Ziele der Arbeit.....</b>	<b>24</b>
<b>4 Patienten und Methoden .....</b>	<b>25</b>
4.1 Patientenauswahl .....	25
4.2 Einschlusskriterien.....	25
4.3 Ausschlusskriterien.....	25
4.4 Datenerfassung .....	26
4.5 Datenauswertung .....	27
4.6 Definitionen.....	28
4.6.1 Karnofsky-Index / Karnofsky performance status scale (KPS) .....	28
4.6.2 Der Frankel-Score .....	29
4.6.3 Visuelle Analogskala (VAS).....	29
4.6.4 Der Tokuhashi-Score.....	29
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
5.1 Gesamtpatientengruppe.....	31
5.1.1 Demographische Daten .....	31
5.1.2 Primärtumorentität .....	33
5.1.3 Frankel-Score der Gesamtpatientengruppe .....	36
5.1.4 Karnofsky-Index (KPS) der Gesamtpatientengruppe.....	37
5.1.5 Strahlentherapie.....	38
5.1.6 Überlebenszeit.....	39

5.1.7	Spinale Metastasen .....	40
5.1.8	Begleiterkrankungen .....	41
5.2	Operativ behandeltes Patientenkollektiv .....	42
5.2.1	Überlebenszeiten der operativ behandelten Patientengruppe .....	42
5.2.2	Primärtumorentität .....	45
5.2.3	Operationsindikation .....	46
5.2.4	Operationsverfahren .....	47
5.2.5	Höhenlokalisation der therapierelevanten Wirbelsäulenmetastasen .....	49
5.2.6	Primärtumorentität und Lokalisationshöhe .....	50
5.2.7	Resektionsstatus .....	52
5.2.8	Komplikationen .....	53
5.2.9	Neurologische Störung .....	55
5.2.10	Schmerz .....	58
5.2.11	Karnofsky-Index (KPS) .....	60
5.2.12	Adjuvante Therapie .....	62
5.2.13	Radiotherapie .....	62
5.2.14	Der Tokuhashi-Score – Anwendung auf die Operationsgruppe (n=195) .....	63
5.2.15	Univariate Analyse der untersuchten Faktoren der Operationsgruppe .....	66
5.2.16	Multivariate Analyse nach Cox .....	67
5.3	Konservative / nicht operierte Patientengruppe .....	69
5.3.1	Überlebenszeit .....	69
5.3.2	Primärtumorentität .....	69
5.3.3	Neurologischer Status (Frankel-Score) .....	70
5.3.4	Schmerz .....	70
5.3.5	Karnofsky-Index in Bezug auf die Überlebenszeit .....	71
5.3.6	Therapie .....	71
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>72</b>
6.1	Einführung .....	72
6.2	Überlebensrate anhand der Alters- und Geschlechterverteilung .....	73
6.3	Vergleich der Primärtumoren .....	74
6.4	Primärtumorentität und deren Überlebenszeiten .....	75
6.5	Metastasenlokalisation .....	77
6.6	Primärtumorentität und Lokalisationshöhe der Metastase .....	78
6.7	Operation .....	79
6.8	Postoperative Symptomatik .....	81
6.8.1	Schmerz .....	81
6.8.2	Neurologie prä- und postoperativ .....	83

6.8.3	Vergleich der Karnofsky-Indizes (KPS) im Therapieverlauf.....	87
6.8.4	Postoperative Komplikationen .....	88
6.9	Reoperation.....	91
6.10	Radiatio.....	92
6.11	Tokuahsi-Score .....	94
6.12	Therapiealgorithmus .....	96
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>97</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>108</b>
9.1	Danksagung .....	108
9.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	109
9.3	Curriculum vitae .....	110

### 1 Zusammenfassung

Die zunehmende Lebenserwartung von Tumorpatienten führt zu einem steigenden Behandlungsbedarf bei Wirbelsäulenmetastasen. Metastatische Erkrankungen der Wirbelsäule stellen häufige Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen dar. Etwa 30% der Patienten mit Tumoren entwickeln symptomatische spinalen Metastasen im Verlauf ihrer Erkrankung und bis zu 90% der Tumorpatienten haben zum Zeitpunkt ihres Todes Wirbelsäulenmetastasen (Sciubba und Gokaslan 2006). Dabei variiert die Ausprägung über solitäre bis hin zu multiplen spinalen und extraspinalen Metastasen.

Ziel dieser Arbeit war die Deskription der Patientengruppe, die in dem Zeitraum von 1995 bis 2006, erstmals aufgrund von Wirbelsäulenmetastasen in der Klinik für Neurochirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden. Dazu konnten insgesamt 236 Patienten (139 Männer, 97 Frauen) retrospektiv analysiert werden. Bei 195 Patienten wurde eine Indikation zur Operation gestellt. 41 Patienten erhielten eine konservative Therapie. Der Schwerpunkt der Arbeit und der Analyse war auf die Operationsgruppe (n=195) ausgerichtet, wobei Parameter wie demographische Daten, Primärtumor, Metastasenlokalisation sowie prä- und postoperativ der neurologische Status (Frankel-Score), die Lebensqualität (KPS) und die Schmerzen (VAS) in Bezug auf das Überleben analysiert und beurteilt wurden. Außerdem wurde geprüft, in wie weit Patienten von einer Operation profitieren und welche Risiken damit einhergehen. Die Überlebensvorhersagegenauigkeit des Tokuhahsi Score wurde ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse wurden mit der aktuellen Literatur verglichen.

Das mediane Gesamtüberleben der Studiengruppe, von Erstdiagnose der Metastasen, betrug 9,2 Monate (0-185 Monate), das der Operationsgruppe lag bei median 5,4 Monaten (Spanne 0-185 Monate) sowie das der konservativen Gruppe bei median 2,6 Monaten (Spanne: 0-53,3 Monate). Das Alter der Patienten lag zum Operationszeitpunkt bei median 61,6 Jahren (Spanne: 8,7-83,1 Jahre). 50% erhielten eine reine dorsale Dekompressionsoperation und 48% eine Kombination aus Dekompression und Stabilisierung. Zu den häufigsten metastasierenden Primärtumoren zählten das Nierenzell-, Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom. Die Entität, des in die Wirbelsäule metastasierenden Primärtumors, zeigte im Operationskollektiv eine hohe prognostische Relevanz auf das postoperative Überleben, wo hingegen die Lokalisation der Metastasen an den Wirbelsäulenabschnitten keinen Einfluss zeigte. Komplikationen traten bei 19% der Patienten auf, worunter am meisten Wundheilungsstörungen und intraoperative Blutungen (mit Abbruch der Operation) zählten. Das Auftreten von Komplikationen hatte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben.



Einen Revisionseingriff erhielten 15% und die perioperative Mortalität lag bei 10,8%. Zwischen dem Frankel Grad (A-E) und den dazugehörigen Überlebensraten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Obwohl bei insgesamt 64% präoperativ ein neurologisches Defizit bestand und bei vielen eine postoperative Verbesserung der neurologischen Symptomatik eintrat, blieben - vergleichbar zu Ergebnissen anderer aktueller Studien - bei 61% dieser Patienten neurologische Residuen (davon aber 68% mit Frankel Grad D) mit einer bestehenden Einschränkung der Lebensqualität zurück. Postoperativ waren insgesamt 81% gehfähig (Frankel Grad D-E). Postoperativ zeigten 42% der Patienten eine Verbesserung und 16% eine Verschlechterung ihres Karnofsky-Index (KPS). Insgesamt zeigten die Parameter Schmerzen (VAS), der neurologische Status (Frankel-Score) und der Karnofsky-Index (KPS) einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben. Die retrospektive Anwendung des Tokuhashi-Scores auf die Operationsgruppe zeigte ebenso signifikante Ergebnisse in der Einschätzung der Überlebensprognose.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, den berechtigten Stellenwert einer palliativen operativen Therapie, bei selektionierten Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen. Das Ziel der optimalen Verbesserung der Lebensqualität erfordert einen multimodalen Therapieansatz mit interdisziplinärer Zusammenarbeit und sollte individuell an die Gesamtprognose des Patienten angepasst sein. Der chirurgische Ansatz stellt dabei nur eine Form palliativer Behandlungsmethoden dar. Trotz der Flut kontrovers diskutierter operativer Therapiestrategien bestehen derzeit keine einheitlichen Behandlungsalgorithmen in Bezug auf die Therapie von Patienten mit spinalen Metastasen.

## 2 Einleitung

### 2.1 Spinale Metastasen

Metastatische Erkrankungen der Wirbelsäule stellen häufige Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen dar (Holman et al. 2005, Mut et al. 2005, Schiff 2003, Sciubba und Gokaslan 2006). Erstmals wurden Wirbelsäulenmetastasen im Jahr 1925 von Dr. William Spiller schriftlich dokumentiert (Spiller 1925). Seitdem stellte diese Erkrankung eine Herausforderung im Hinblick auf Diagnostik und Behandlung dar (Sherman et al. 2008). Medizinische Fortschritte und damit einhergehende verbesserte Therapiemöglichkeiten haben zu einer Zunahme des Überlebens geführt (Sciubba und Gokaslan 2006). Auch die zunehmende Sensibilisierung verbesserter bildgebender Verfahren führt zweifellos zu einer erhöhten Inzidenz spinaler Metastasen (Josten und Franck 2009).

Etwa 70 bis 90% aller Tumorpatienten weisen zum Zeitpunkt ihres Todes Metastasen auf (Harrington 1993, Holman et al. 2005, Sciubba und Gokaslan 2006 (**Abb. 1**)). Dabei ist die Wirbelsäule der häufigste Lokalisationsort für knöcherne Metastasen (Böhm und Huber 2002). Eine spinale Beteiligung kann dabei bis zu 40% der Patienten mit Tumoren betreffen (Wong et al. 1990). In einer von Wong et al. (1990) durchgeführten Autopsie-Studie an 832 verstorbenen Tumorpatienten, konnten bei 36% (n=300) der untersuchten Patienten spinale Metastasen dokumentiert werden. Nicht alle spinalen Metastasen müssen neurologische Beeinträchtigungen hervorrufen. Eine symptomatische metastatisch bedingte Spinalkanalkompression tritt in 10-20% der Tumorpatienten auf und bei bis zu 40% der Patienten mit nicht vorbestehenden spinalen Knochenmetastasen (Abraham et al. 2008, Bilsky et al. 2002, Gerszten und Welch 2000, Klimo und Schmidt 2004). Aus diesem Grunde müssen diese frühzeitig erfasst und in wirksamer Weise behandelt werden, um die verbleibende neurologische Funktion zu erhalten und neue neurologische Defizite zu verhindern (Bilsky et al. 2002 und Barron et al. 1959). Die Häufigkeit für ein neurologisches Defizit als Folge der epiduralen Rückenmarkskompression variiert mit dem Ort der Grunderkrankung wie folgt: bei 22% der Patienten mit einem Mamma-Ca, 15% mit einem Bronchial-Ca und bei 10% mit einem Prostata-Ca (Gerszten und Welch 2000).



**Abb. 1:** Darstellung über die Verteilung der Tumorpatienten mit epidemiologischer Untergliederung  
Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Klimo und Schmidt 2004

Die Brustwirbelsäule (BWS) ist mit 70% der am häufigsten befallene Wirbelsäulenabschnitt, gefolgt von der Lendenwirbelsäule (LWS) mit 20% und der Halswirbelsäule (HWS) mit 10% (Steinmetz et al. 2001). Metastatische spinale Erkrankungen können von einem der drei folgenden Orte entstehen: der Wirbelsäule (85%), der paravertebralen Region (10-15%) und sehr selten direkt aus dem epiduralen oder subarachnoidalen/ intramedullären Raum (<5%) (Klimo und Schmidt 2004). Multiple Läsionen in nicht zusammenhängenden Ebenen treten in 10-40% der Fälle auf (Gerszten und Welch 2000, Klimo und Schmidt 2004).

In 3-10% der Fälle stellen sich Patienten, bei bisher unbekannter Tumoranamnese, erstmalig mit neurologischen Defiziten und Wirbelsäulenschmerzen vor (Rouggraft et al. 1993, Rades et al. 2007, Ulmar et al. 2007a). Darum erlangt die Behandlung symptomatischer und asymptomatischer Wirbelsäulenmetastasen zunehmend klinische Relevanz (Delank und Eysel 2011). In der chirurgischen Literatur der 60er bis 80er Jahre, machte diese Gruppe einen Anteil von bis zu 70% der Studienpopulationen aus (Botterell und Fitzgerald 1959, Brice und McKissock 1965, Stark et al. 1982).

Mehrere prognostische Faktoren wurden evaluiert (Tokuhashi-Score, Tomita-Score), um schließlich anhand der ausgewerteten Ergebnisse zu beurteilen, welche die geeignetste Behandlungsoption für diese Patienten darstellt. Auf diese Weise soll eine Morbiditätsminimierung sowie Maximierung der Lebensqualität für die Patienten erreicht werden (Weigel et al. 1999). Hierbei erstrecken sich die Behandlungsmöglichkeiten von palliativen Maßnahmen, über Strahlentherapie bis hin zu einer kurativen (selten) Resektion. Dessen ungeachtet sollte für jeden Patienten eine individualitätsorientierte Behandlung angestrebt werden (Tomita et al. 2001 und Weigel et al. 1999).

### **2.2 Epidemiologie**

Die Häufigkeit von Wirbelsäulenmetastasen variiert zwischen den verschiedenen Primärtumoren. Karzinome wie das Mamma-, Bronchial- und das Prostata-Ca zählen zu den häufigsten beschriebenen (Harel und Angelov 2010, Josten und Franck 2009). Ein metastasierendes Prostata-Ca, Mamma-Ca, Melanom und Bronchial-Ca führt in absteigender Häufigkeit, bei 91%, 74%, 55% und 45% der Patienten zu spinalen Metastasen (Wong et al. 1990). Auch das Nierenzell-Ca und Schilddrüsen-Ca sowie das Lymphom oder das Sarkom zeigen eine erhöhte Prävalenz spinale Metastasen zu entwickeln (Klimo und Schmidt 2004, Sherman et al. 2008). Darüber hinaus kann der Gastrointestinaltrakt (GIT) und das Melanom Ursprung spinaler Metastasen sein. Ferner kommt auch dem Karzinom bei unbekanntem Primum (CUP) eine bedeutende Rolle zu (Sorenson et al. 1990, Sherman et al. 2008).

Trotz Optimierung spezifischer onkologischer Therapiestrategien, nimmt das Risiko für Wirbelsäulenmetastasen besonders wegen der stetig steigenden Lebenserwartung unverkennbar zu (Schaser et al. 2007). Post-Mortem durchgeführte Studien zeigen eine Prävalenz von 7-27% für Skelettmetastasen bei Tumorpatienten. Die Wirbelsäule stellt unter den Patienten mit Skelettmetastasen den häufigsten Läsionsort dar, bei einer Inzidenz von 36-70% (Sherman et al. 2008). Metastasierende Tumoren sind die häufigsten Tumoren der Wirbelsäule (Harvel und Angelov 2010). Schätzungen zufolge treten sie 20mal häufiger als primäre Wirbelsäulentumore auf (Harvel und Angelov 2010). Spinale Metastasen können in jedem Lebensalter entstehen, ihre höchste Inzidenz liegt zwischen 40 und 65 Jahren, was mit dem erhöhten Krebsrisiko in dieser Zeit korreliert (Harel und Angelov 2010, Sciubba et al. 2010). Ein initiales multilokuläres Auftreten wird in 10-38% der Fälle beschrieben (Schaser et al. 2007).

Spinale Metastasen können entsprechend ihrer anatomischen Lokalisation, in intradural und extradural klassifiziert werden (Bartels et al. 2008). Dabei kann man bei den intraduralen Metastasen zudem in intradural extramedulläre (IDEM) und intradural intramedulläre (IDIM) Metastasen differenzieren (Ecker et al. 2005, Schaser et al. 2007). Die extraduralen Läsionen machen dabei 94-98% der spinalen Metastasen aus, wobei überwiegend die Wirbelsäule und in zweiter Linie der Epiduralraum befallen ist (Perrin et al. 1982, Schick et al. 2001, Schaser et al. 2007). Die IDEM Metastasen umfassen die Mehrzahl der noch verbleibenden Läsionen (ca. 2-5%), während IDIM Metastasen sehr selten sind (ca. 0,5%) (Perrin et al. 1982, Schick et al. 2001). Die meisten extraduralen Metastasen führen zunächst zu knöchernen Läsionen, die meist in einem Teil des Wirbelkörpers ihren Ursprung nehmen und später den Duralsack komprimieren (Jacobs und Perrin 2001). Läsionen die rein dorsal oder ventral den Duralsack komprimieren, treten eher selten auf. Die Mehrheit zeigt eine seitliche Verlagerung (antero- oder posterolateral) des Rückenmarks (Jacobs und Perrin 2001). Die Dura mater stellt eine wirksame anatomische Barriere für neoplastische Invasionen dar und wird trotz der Häufigkeit mit der neoplastische extradurale Kompressionen auftreten, nur selten durchbrochen (Jacobs und Perrin 2001). Vor allem blutbildende Malignome, die nur einen kleinen Teil der extraduralen Metastasen darstellen, neigen zu Läsionen in den rein epiduralen Raum (Kim et al. 1999).

IDEM Metastasen der Wirbelsäule treten am häufigsten als tertiäre Abtropfmetastasen von sekundären intrakraniellen intraduralen Läsionen auf (Schick et al. 2001). Charakteristisch dafür sind das Melanom, das Lymphom und das Medulloblastom (Jacobs und Perrin 2001). Die Mehrheit der IDIM Metastasen entstehen aus der Lunge (Jacobs und Perrin 2001). Auch

beim Mamma-, Rektum-, Nierenzell- und Schilddrüsen-Ca sowie Melanom und Lymphom wurden IDIM Metastasen beobachtet (Connolly et al. 1996, Costigan und Winkelmann 1985, Schiff und O'Neill 1996). Patienten mit IDEM oder IDIM Metastasen weisen am häufigsten zusätzliche Hirnmetastasen auf (Jacobs und Perrin 2001).

### **2.3 Pathogenese und pathophysiologische Mechanismen spinaler Metastasen**

Neben der lymphogenen Verschleppung und der Ausbreitung per continuitatem, ist die hämatogene Ausbreitung der häufigste Metastasierungsweg in die spinale Achse (Jacobs und Perrin 2001, Sciubba und Gokaslan 2006). Man geht davon aus, dass es durch einen der zwei folgenden Mechanismen erfolgt: Erstens, durch Tumorzellen, die über das arterielle System in das reiche Gefäßnetz der Wirbelkörper embolisieren und anschließend über venöse Gefäße in den vorderen oder hinteren extraduralen Raum gelangen (Marchesi 2008, Sherman et al. 2008). Zweitens, durch das venöse System, welches den häufigsten Weg für eine metastasierende Embolisation an der Wirbelsäule darstellt (Marchesi 2008).

Das sehr ausgebildete Venensystem der Wirbelkörper und der epidurale Venenplexus, ein aus klappenlosen, dünnwandigen und mit niedrigen Drücken bestehende Venensystem (auch Batson Venenplexus genannt), die mit dem Wirbelkanal verbunden sind, stellen die Hauptquelle für metastasierende Embolisationen dar (Beltran et al. 1987). Durch erhöhte intraabdominale Drücke wurde gezeigt, dass Blut retrograd über diese extraduralen Venenplexus abgelenkt werden kann und so zu einer Embolisation der Wirbelkörper führt (Batson 1940, Marchesi 2008). Dieses komplexe venöse System kommuniziert mit mehreren Venensystemen u.a. direkt mit thorakalen Venen, wie den Interkostalvenen oder der Vena azygos, sowie auch dem intrakraniellen venösen System (Vallejo et al. 2006).

Der Wirbelkörper wird aufgrund seines reichen Gefäßnetzes und der weiten Sinusoide in denen der Blutstrom verlangsamt ist, bei bis zu zwei Dritteln der Fälle zuerst befallen und die „hinteren Elemente“ erst später (Häntze 2003, Harel und Angelov 2010, Schaser et al. 2007). Der Epiduralraum und die paravertebralen Strukturen sind in einem Drittel der Fälle betroffen (Schaser et al. 2007). Eine isolierte Beteiligung des knöchernen Wirbelkörpers kann selten nachgewiesen werden und zwar in nur 3,8% der Fälle (Khaw et al. 1999). Dagegen umfassen bei 75% der Patienten mit extraduralen Metastasen den Wirbelkörper, die Pedikel und die hinteren Wirbelelemente (Khaw et al. 1999). Tumoren, die im Retroperitonealraum (z.B. Prostata oder Harnblasen-Ca) oder Mediastinum (z.B. Bronchial-Ca) auftreten, können sich per continuitatem ausbreiten und so die benachbarten Wirbelkörper befallen oder über die

Neuroforamina in den Spinalkanal vordringen (Marchesi 2008). Obwohl Lymphangiographien Lymphbahnen in den Knochen nachgewiesen haben, ist ihre klinische Bedeutung für die Tumorembolisation nicht geregelt (Asdourian 1997).

Knochenmetastasen können in osteolytisch, osteoblastisch oder gemischtförmig unterschieden werden (Häntze 2003). Osteoklasten spielen hierbei die entscheidende Rolle, da sie die Knochenresorption (Osteolyse) erst ermöglichen und auf diese Weise zur Ausbreitung der Skelettmetastasen führen (Häntze 2003). Abgegebene Prostaglandine, Zytokine und Wachstumsfaktoren, der malignen Zellen führen zu einer Osteoklastenaktivierung und damit verbundener Osteolyse (Häntze 2003). Daneben ist auch das Verhältnis zwischen Knochenabbau und anbau bedeutend. Der durch eine Tumordinvasion befallene Wirbelsäulenbereich versucht durch Knochenneubildung, den Defekt zu reparieren (Marchesi 2008). Schnell wachsende aggressive Läsionen weisen jedoch wenig reaktiven Knochen auf und erscheinen deshalb radiologisch osteolytisch (Knochenabbau) (Marchesi 2008). Langsam wachsende oder weniger aggressive Metastasen ermöglichen dagegen die reaktive Bildung von Knochen und erscheinen daher radiologisch osteoblastisch (Knochenaufbau) (Marchesi 2008). Erhebliche knöcherne Destruktionen und tumorinduzierte Osteolysen mit nachfolgender pathologischer Fraktur und Kompression von Myelon und Nervenwurzeln bedingen eine mechanisch spinale Instabilität (Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Dagegen neigen osteoblastische Metastasen eher zu einer Wirbelsäulendeformität bei erhaltener Wirbelkörperintaktheit (Marchesi 2008).

Die Pathophysiologie, durch welche Wirbelsäulenmetastasen neurologische Schädigungen verursachen ist ein wichtiges aber umstrittenes Thema (Sherman et al. 2008). Rückenmarkskompressionen sind verbunden mit endogenen neurochemischen Veränderungen, die zu neuronalen Verletzungen führen (Sherman et al. 2008). Ursprünglich nahm man an, dass die Kompression zunächst zu einer arteriellen Ischämie führt (Sherman et al. 2008). In Tier- und Humanstudien konnte jedoch nachgewiesen, dass eine Kompression und Obstruktion der Wirbelkörper-Venenplexus zu einem vasogenen Rückenmarksödem mit Ischämie und venösen Blutungen führt (Schiff 2003, Byrne 1992). Daneben induzieren spinale Autoregulationsmechanismen eine Arterioldilatation und verstärken das Ödem durch Induktion der Stickoxid-Synthase, was zu einer vermehrten Enzyymbildung von Stickstoffmonoxid (NO) führt. Die Zytokinproduktion, z.B. von PGF<sub>2</sub>, IL-1, IL-6, fördert eine lokale entzündliche Reaktion mit Vasodilatation und steigert die Ödembildung (Sherman et al. 2008). Darüber hinaus zeigten Tieruntersuchungen, dass ein Myelinverlust sekundär zu einer Ischämie und Kompression führt (Siegal 1987, Siegal 1995, Ishikawa et al. 2002).

### 2.4 Symptome

Bis zu 10% der Tumorpatienten, weisen symptomatische spinale Metastasen als Erstsymptom auf (Harel und Angelov 2010). Der Schmerz ist bei spinalen Metastasen das häufigste Erstsymptom und tritt bei 83-95% der Patienten auf (Sciubba und Gokaslan 2006, Witham et al. 2006). Patienten mit spinalen Metastasen zeigen drei klassische Schmerzsyndrome: lokale, mechanische und radikuläre Schmerzen, die oft aber kombiniert auftreten (Sciubba und Gokaslan 2006). Der lokale Schmerz, mit Verschlimmerung bei Nacht oder in Ruhe, kann durch Palpation über dem betroffenen Dornfortsatz verstärkt werden. (Harel und Angelov 2010, Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008). Die lokalisierten Rückenschmerzen weisen meist einen langsam progredienten Charakter auf, welche auf intraossäre Druckerhöhungen zurückzuführen sind (Delank und Eysel 2006). Die Schmerzintensität korreliert mit der Ausdehnung der osteolytischen Veränderung (Delank und Eysel 2006). Studien von Mach et al. (2002) und Niv et al. (2003) belegen, dass das Periost von einer großen Anzahl sensorischer und sympathischer Nervenfasern versorgt wird, was die Schmerzentstehung erklärt.

Destruierte Wirbel mit sekundärer Instabilität sind häufige Ursache mechanischer Schmerzen (Delank und Eysel 2006). Diese sind in Ruhe meist aufgehoben und werden durch Bewegung und Aktivität provoziert (Harel und Angelov 2010, Sciubba und Gokaslan 2006). Deshalb besteht bei ihnen der erhöhte Verdacht auf Instabilität der Wirbelsäule oder einer akuten pathologischen Fraktur (Jacobs und Perrin 2001).

Schmerzen mit neurologischen Funktionsstörungen finden sich nur bei 5% der Fälle (Marchesi 2008). Das Intervall zwischen Schmerzen und neurologischen Störungen kann bis zu sechs Monate für Metastasen in der HWS oder LWS betragen, während neurologische Befunde schon kurz nach dem Auftreten der ersten Symptome bei Läsionen in der BWS zu finden sind (Marchesi 2008). Je nachdem welche Höhe der Wirbelsäule betroffen ist, können sich unterschiedlichste neurologische Defizite präsentieren (Marchesi 2008).

Bei Komprimierung oder Reizung einzelner Nervenwurzeln können radikuläre Schmerzen auftreten (ein- oder beidseitig), die in das jeweilige betroffene Dermatom ausstrahlen (Sciubba und Gokaslan 2006). Diese werden oft als „schießend“ oder „stechend“ beschrieben, mit Verstärkung durch Husten, Niesen oder Bewegungen des Rumpfes (Marchesi 2008, Sciubba und Gokaslan 2006). Thorakal ausgelöste radikuläre Schmerzen strahlen meist bilateral um den Brustkorb oder Oberbauch aus, dagegen finden sich häufiger Schmerzen der Extremitäten bei Befall der HWS oder LWS (Sherman et al. 2008).

Motorische Störungen sind mit 35-75% das zweithäufigste Symptom bei der Erstvorstellung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen (Harel und Angelov 2010). Patienten klagen in der Regel über das Gefühl „schwerer“ Extremitäten. Bei der körperlichen Untersuchung können zumeist motorische Defizite diagnostiziert werden. Empfindungsstörungen wie Anästhesie, Hypästhesie und / oder Parästhesien treten in der Regel im Zusammenhang mit motorischen Funktionsstörungen auf (Sciubba und Gokaslan 2006).

Ein weiteres Fortschreiten der Symptomatik ist durch sensorische Defizite, Verstärkung der motorischen Defizite und dem im späten Stadium auftretenden Blasenmastdarmstörungen charakterisiert (Harel und Angelov 2010, Witham et al. 2006). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind sensorische oder motorische Defizite bei 38-76% der Patienten zu finden (Jacobs und Perrin 2001, Schaser et al. 2007). Ohne eine rechtzeitige Behandlung führt der normale Weg der spinalen Metastasierung unaufhörlich zur Progression und damit zu einer vollständigen unumkehrbaren Paraplegie (Jacobs und Perrin 2001). Daher ist die Prognose von einer frühzeitigen Abklärung der Symptome, bei Patienten mit bekannter Tumorerkrankung, von essentieller Bedeutung (Bilsky et al. 1999, Klekamp und Samii 1998).

### **2.5 Diagnostik**

Neu aufgetretene Rücken- oder Nackenschmerzen bei Tumorpatienten sollten bis zum Beweis des Gegenteils als möglicher Indikator für eine spinale Metastasierung angesehen werden (Sciubba und Gokaslan 2006, Witham et al. 2006). Deshalb sollte zuerst eine genaue Erfassung der Krankengeschichte und ausführliche körperliche Untersuchung, mit der genauen Erhebung des neurologischen Status, vorgenommen werden, um ggf. ein Querschnittssyndrom in einem frühen Stadium zu diagnostizieren (Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Zur genauen Klassifikation neurologischer Defizite kann die Frankel-Klassifizierung herangezogen werden (Schaser et al. 2007). Weiterhin können Labortests und radiologischen Diagnostikverfahren eingesetzt werden, um den Ort und das Ausmaß der Wirbelsäulenmetastasen zu beurteilen und damit differentialdiagnostisch in Frage kommende Krankheiten auszuschließen (Jacobs und Perrin 2001, Witham et al. 2006). Moderne bildgebende Verfahren haben essentiell die Genauigkeit der Diagnostik spinaler Metastasen verbessert (Marchesi 2008). Zu den bildgebenden Kernverfahren bei Patienten mit vertebralen Metastasen gehören das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) (Ecker et al. 2005).

#### Konventionelles Röntgen

Mehrere bildgebende Modalitäten von unterschiedlicher Empfindlichkeit sind hilfreich bei



der Identifizierung von Knochenmetastasen (Harel und Angelov 2010). Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen werden oft als erster Screening Schritt angewendet, da sie preisgünstig und meist vor Ort verfügbar sind (Harel und Angelov 2010). Osteolytische Metastasen sind erst deutlich bei einer knöchernen Zerstörung von 30-70% zu erkennen sind und damit sind native Röntgenaufnahmen nicht der sensitivste Indikator in der Früherkennung von Metastasen (Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008). Charakteristische radiologische Befunde spinaler Metastasen an den Wirbelkörpern sind fehlende Pedikel („zwinkernde Eulen-Zeichen“), Veränderungen der Wirbelkontur, lytische Läsionen, partielle oder komplette Höhenminderung oder eine pathologische Fraktur (Häntze 2003, Marchesi 2008).

### Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel, dient als bildgebender Goldstandard, zur Beurteilung der Ausdehnung von Wirbelsäulenmetastasen (Beltran et al. 1987, Schaser et al. 2007, Sciubba und Gokaslan 2006). Durch die hohe Sensitivität der MRT und der in bis zu 20% der Fälle multisegmentale Befall der Wirbelsäule wird das MRT als primäre Screening-Methode zur gesamten Darstellung der Wirbelsäule empfohlen (Josten und Frank 2009, Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Ein Nachteil bei dieser Methode ist jedoch die geringere Spezifität, was die Unterscheidung zwischen entzündlichen und tumorbedingten Veränderungen erschwert (Josten und Franck 2009). Nur in der knöchernen Darstellung der Wirbelsäulen-anatomie ist das MRT der CT unterlegen (Ecker et al. 2005). Das MRT ist ein hochauflösendes nicht-invasives bildgebendes Verfahren mit Darstellung aller wichtigen Aspekte der Wirbelsäule einschließlich der knöchernen Strukturen und der Differenzierung zwischen Weichteilgeweben wie z.B. Rückenmark und Nervenwurzeln (Harel und Angelov 2010). Mit dem MRT kann man die genaue Tumorlokalisation (unifokal oder multifokal), das Ausmaß der knöchernen Zerstörung, das Weichteilgewebe sowie den Ort der neuralen Störung/ Kompression (anterior, posterior, foraminal) darstellen (Marchesi 2008). Neben dem diagnostischen Nutzen, liefert die MRT-Bildgebung unerlässliche Informationen, die zur Operationsplanung eingesetzt werden können (Jacobs und Perrin 2001).

### Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) liefert angesichts der heutigen 2D- und 3D-Rekonstruktionsmöglichkeiten hochauflösende Bilder und ist damit bei der Beurteilung der knöchernen Struktur der Wirbelsäule sowie der damit verbundenen osteolytischen oder sklerotischen Veränderungen mit einhergehender Frakturgefährdung und der fortschreitenden Myelonkompression sehr hilfreich (Harel und Angelov 2010, Josten und Frank 2009, Schaser et al.

2007). Durch die Kombination von CT und Myelographie können vor allem komprimierte neuronale Strukturen genauer anatomisch dargestellt werden (Sciubba und Gokaslan 2006). Folglich kann das gesamte Ausmaß der Neubildung, innerhalb als auch außerhalb des Wirbelkanals, dargestellt werden (Sherman et al. 2008). Eine CT-Angiographie mit Darstellung der vertebrealen Arterien kann ebenfalls bei speziellen Fragestellungen indiziert sein (Schaser et al. 2007). Weiterhin ist die CT bei der prä- und intraoperativen Planung nicht mehr wegzudenken (Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Die Sensitivität und Spezifität, zur Beurteilung der knöchernen Beteiligung, liegt zwischen 90-100%, jedoch werden epidurale und Weichteilgewebsveränderungen nur in 50% der Fälle entdeckt (Harel und Angelov 2010).

### Myelographie

Die Myelographie, von Jean Athanase Sicard erstmals 1921 durchgeführt, stellte eine wichtige diagnostische Methode bei der Beurteilung spinaler Metastasierung dar (Sherman et al. 2008). Diese war der Goldstandard für die Bestimmung der Höhe der Rückenmarkskompression, aber mit Einführung der MRT hat die Myelographie an Bedeutung verloren (Delank und Eysel 2006, Jacobs und Perrin 2001, Schaser et al. 2007, Sherman et al. 2008). Die Myelographie wird verwendet, um den Ort und das Ausmaß der Metastasierung zu identifizieren, vor allem dann wenn die MRT nicht verfügbar ist, ein Patient dieses Verfahren ablehnt oder ein MRT bei Patienten mit ferromagnetischen Implantaten kontraindiziert ist (Jacobs und Perrin 2001).

### Knochenszintigraphie

Die 3-Phasen-Skelettszintigraphie (Bone Scan) wird bei Tumorpatienten angewandt, um die Anwesenheit von Wirbelsäulenmetastasen oder anderen Skelettmetastasen auszuschließen (Marchesi 2008). Die Sensitivität der Knochenszintigraphie beträgt 62-89% und eignet sich deshalb als sensibler Screening oder Follow-up-Test (Harel und Angelov 2010, Jacobs und Perrin 2001). Die Knochenszintigraphie kann knöcherne Läsionen in einem früheren Stadium erkennen als Röntgenaufnahmen. Erfolgreich behandelte Metastasen sind inaktiv und können ein normales Szintigraphiebild widerspiegeln (Marchesi 2008). Das Verfahren ist nicht spezifisch für Metastasen und wird in einer Vielzahl von gutartigen Prozessen positiv (Marchesi 2008). Zudem hat die nukleare Szintigraphie eine schlechte Bildauflösung und bedarf daher meist der Kombination mit einem CT oder MRT (Sciubba und Gokaslan 2006). Andere nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) werden zur genaueren Lokalisierung von Metastasen verwendet und besitzen eine höhere Sensitivität und Spezifität

(Harel und Angelov 2010). Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und den erheblichen Kosten werden diese Verfahren nur in einzelnen Fällen angewendet (Schaser et al. 2007).

### Angiographie

Die Angiographie kann sehr hilfreich bei der Beurteilung der Ausdehnung des Tumors oder der Lokalisation der großen zuführenden Gefäße sein (Marchesi 2008). Durch die Anwendung einer präoperativen Angiographie mit Embolisation, die besonders häufig bei vaskulären Tumoren, wie dem Nierenzell- oder Schilddrüsen-Ca zum Einsatz kommen, kann der Blutverlust um bis zu 50% oder mehr reduziert werden (Ecker et al. 2005, Witham et al. 2006). Das Verfahren weist deutliche Einschränkungen in der Bewertung metastatischer Erkrankungen auf. Die schlechte Bildgebung verhindert eine Beurteilung des Spinalkanals und deshalb sollten andere Verfahren wie bspw. das MRT zusätzlich eingesetzt werden (Marchesi 2008). Bei Patienten die keine Kandidaten für eine Operation (OP) sind kann die Embolisation der Läsion eine wirksame Erstbehandlung sein (Sciubba und Gokaslan 2006).

### Biopsie

Offen oder perkutan durchgeführte Wirbelkörperbiopsien dienen zum einen um Metastaserkrankungen bei Patienten mit bekannten Primärtumor zu bestätigen, verdächtige radiologische Läsion zu bewerten oder zum anderen um Gewebe auf hormonelle Rezeptoren (z.B. Mamma-Ca) zu untersuchen (Bartels et al. 2008, Marchesi 2008). Dabei gilt es zu bedenken, dass das Ergebnis einen neuen, bisher unbekannten Zweittumor aufdecken kann (Marchesi 2008). CT-gestützte Biopsien sind dem Bildwandler, aufgrund der genaueren räumlichen Auflösung, zu bevorzugen (Marchesi 2008). Die Trefferquote, Metastasen durch Biopsien zu diagnostizieren, liegt bei etwa 95%, gegenüber einer Komplikationsrate von nur 0,2% (Marchesi 2008). Bei Patienten mit einem unbekannten Primärtumor ist die CT-gestützte transpedikuläre Punktion ein sicheres und einfach durchzuführendes Verfahren. Die Erfolgsrate beträgt 70-95% (Ecker et al. 2005, Schaser et al. 2007).

### Laboruntersuchung

Routinemäßige Blutuntersuchungen sind unspezifisch und oft nicht sehr hilfreich bei der Diagnose spinaler Metastasen (Marchesi 2008). Ein Tumor-Screening sollte folgende Laboruntersuchungen umfassen: komplettes Blutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweiß und Tumormarker (Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008). Dies soll Aufschluss über den allgemeinen und metabolischen Zustand des Patienten geben. (Harel und Angelov 2010). Auch andere Untersuchungen, wie bspw. eine Abdomen-Sonographie, Endoskopie des Gastrointestinal-

traktes und weitere bildgebende diagnostische Verfahren können nützliche Screening-Methoden für Malignitätsprozesse sein, vor allem bei bisher unbekanntem Primärtumor oder unklaren aktuellen Staging (Sherman et al. 2008, Schaser et al. 2007).

### **2.6 Therapieprinzipien**

#### **2.6.1 Nichtoperative Behandlung**

Die Behandlung symptomatischer Wirbelsäulenmetastasen ist umstritten. Die allgemeinen Behandlungsziele stellen Schmerzlinderung, Verbesserung oder Verhinderung neurologischer Defizite, Gewährleistung einer Wirbelsäulenstabilität, Korrigierung von Wirbelsäulendeformitäten, Heilung der Krankheit (bei solitären Metastasen) und Optimierung bzw. Stabilisierung der verbleibenden Lebensqualität dar (Marchesi 2008).

Symptomatische spinale Metastasen können durch verschiedene Behandlungsmethoden therapiert werden, wozu eine Hormonbehandlung, Chemotherapie, Steroidbehandlung, Strahlentherapie und auch chirurgische Eingriffe zählen (Marchesi 2008). Idealerweise sollte jeder Patient mit spinalen Metastasen von einem multidisziplinären Team aus Onkologen, Neurochirurgen, Orthopäden, Chirurgen, Strahlentherapeuten und Nuklearmedizinern betreut werden, um das beste Therapiekonzept zu finden (Häntze 2003, Marchesi 2008).

#### Steroidbehandlung

Kortikosteroide finden Verwendung in der Therapie chronisch maligner Schmerzen und der Behandlung akuter Rückenmarkskompressionen (Jacobs und Perrin 2001). Durch ihre peritumorale antiödematöse Wirkung können Rückenmark und Nervenwurzeln entlastet werden und so vorübergehende neurologische Funktionen verbessert werden (Delank und Eysel 2006, Ecker et al. 2005, Sherman et al. 2008). Weitere Wirkungen sind die Abschwächung von Entzündungsreaktionen und die Unterstützung des zellulären Energiestoffwechsels (Bartels et al. 2008). Experimentell wurde gezeigt, dass das vasogene Rückenmarksödem und die damit verbundenen Schmerzen bei Wirbelsäulentumoren unter Steroiden abnehmen (Ecker et al. 2005, Marchesi 2008). Derzeit gibt es keine Richtlinien für optimale Dosierungsschemata von Steroiden bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen (Harel und Angelov 2010).

#### Strahlentherapie

Trotz neuer Entwicklungen in Chirurgie und medizinischer Onkologie stellt die Strahlentherapie, als palliativer Therapieansatz, eine zentrale Rolle in der Behandlung symptomatischer Knochenmetastasen (Bartels et al. 2008, Marchesi 2008, Sciubba und Gokaslan 2006). Ziele sind dabei Schmerzreduktion, Verhinderung pathologischer Frakturen,

Rekalzifizierung der Wirbelkörper und Prävention neurologischer Komplikationen (Delank und Eysel 2006, Ecker et al. 2005). Die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Schmerzen und/oder neurologischen Symptomen hängt von der Sensitivität der Tumorzellen gegenüber der ionisierenden Strahlung ab (Bartels et al. 2008). Strahlensensibel sind bspw. Lymphome und Keimzelltumore, hingegen solide Tumoren, wie das Mamma-, Prostata- oder Bronchial-Ca eine Zwischenstellung in der Strahlenempfindlichkeit einnehmen (Bartels et al. 2008). Melanome, Osteosarkome und Nierenzell-Ca sind dagegen strahlenresistent (Bartels et al. 2008). Viele Jahre war die konventionelle Strahlentherapie die geläufigste Form bei der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen (Delank und Eysel 2006, Harel und Angelov 2010). In Abhängigkeit von der Ätiologie des Tumors, kann eine signifikante Schmerzlinderung bei 70-90% der Patienten beobachtet werden (Asdourian 1997, Delank und Eysel 2006). Die **Tab. 1** stellt Indikationen für eine Strahlentherapie dar.

**Tab. 1** Indikationen für eine Strahlentherapie

Indikation für Bestrahlung
radiosensitiver Tumor (Lymphom, Seminom, Bronchialkarzinom)
neurologisches Defizit die stabil oder langsam voranschreiten
Spinalkanalkompression und Weichteilgewebe betroffen ist
Mehrere myelographische Kontrastmittelstopps
Kein Hinweis auf Wirbelsäuleninstabilität
Allgemeinzustand des Patienten einen chirurgischen Eingriff ausschließt
Multiple spinale Metastasen
Schlechte Prognose für langfristiges Überleben

*Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Marchesi 2008*

Trotz der allgemeinen Anerkennung der Strahlentherapie herrscht bei der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen keine Einigkeit über ein optimales anzuwendendes Dosierungs- und Fraktionierungsschema. (Delank und Eysel 2006, Harel und Angelov 2010). Eine höhere Strahlendosis, um den Tumorbereich, führt zu einer höheren Tumorkontrollrate (Harel und Angelov 2010). Das Rückenmark und die Cauda equina stellen den limitierenden Faktor der Strahlentoleranz dar (Delank und Eysel 2006, Bartels et al. 2008). Auch Faktoren wie Bluthochdruck, hohes Alter, frühere Rückenmarkserkrankungen, Kombinationschemotherapien und Immunschwäche können die Rückenmarkstoleranz gegenüber Strahlung vermindern (Sherman et al. 2008). Nebenwirkungen, wie die strahleninduzierte Ösophagitis, treten meist ein bis zwei Wochen nach der Behandlung auf (Jacobs und Perrin 2001). Da bei der Bestrahlung der unteren BWS und oberen LWS die Strahlung durch das Epigastrium geht, treten häufig Übelkeit und Erbrechen auf (Ecker et al. 2005, Jacobs und Perrin 2001). Höhere

Strahlendosen erhöhen das Risiko für eine strahleninduzierte Myelopathie mit daraus resultierendem Verlust von Rückenmarksfunktionen (Marchesi 2008). Mit einer Bestrahlung sind Störungen in der Wund- und Knochenheilung, sowie Knochentransplantateinbau assoziiert, die durch einige Studien belegt werden konnten (Asdourian 1997, Wise et al. 1999, Marchesi 2008). Frühestens zwei Wochen nach der Resektion sowie abgeschlossener Wundheilung, sollte sich eine Strahlentherapie anschließen (Jacobs und Perrin 2001).

### Orthesen

Eine Orthesenbehandlung ist bei drohender oder bereits eingetretener segmentaler Instabilität notwendig (Delank und Eysel 2006). Ziel ist es durch Wirbelsäulenreklation, die Kraftübertragung die dorsalen Elemente zu verlagern und auf diese Weise eine Entlastung der Wirbelkörper zu ermöglichen (Delank und Eysel 2006, Delank et al. 2011). Indiziert sind Orthesen bei inoperablen Metastasen, unzureichende postoperative Stabilität oder Deck- und Grundplattenbefall während der Radiatio (Delank und Eysel 2006).

### Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Medikamente, die durch Bindung an die Knochenoberfläche eine antiosteoklastäre Wirkung entfalten und dadurch die Knochenresorption hemmen (Bartels et al. 2008, Delank und Eysel 2006, Harel und Angelov 2010, Schaser et al. 2007). Sie werden als Co-Analgetika bei Knochenmetastasen bedingten Schmerzen eingesetzt und können die Häufigkeit skelettbezogener Ereignisse wie pathologische Frakturen, Hyperkalzämie, Rückenmarkskomprimierung reduzieren oder die Notwendigkeit einer Operation oder Bestrahlungstherapie gar verhindern (Bartels et al. 2008, Harel und Angelov 2010, Sciubba und Gokaslan 2006). Bisphosphonate haben gegenüber Placebos in multiplen Studien eine statistisch signifikante Abnahme der Frakturrate oder skelettaler Ereignisse gezeigt (Bartels et al. 2008, Harel und Angelov 2010). Die meisten Berichte über den Nutzen dieser Therapie ist für das Mamma- und Prostata-Ca beschrieben, wahrscheinlich aufgrund der hohen Prävalenz (Bartels et al. 2008, Ecker et al. 2005, Sherman et al. 2008).

### Hormontherapie

Spinale Läsionen beim Mamma- und Prostata-Ca zeigen in vielen Fällen ein hormonelles Ansprechen, wobei Östrogen Agonisten/ Antagonisten (bspw. Tamoxifen) beim Mamma-Ca und Flutamide beim Prostata-Ca angewendet werden (Sciubba und Gokaslan 2006). Beim Versagen der hormonellen Therapie, beginnt man mit dem Einsatz von Zytostatika (Harel und Angelov 2010).

### Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann als Mono- oder Kombinationstherapie eine wertvolle Behandlungsoption von Wirbelsäulenmetastasen darstellen (Harel und Angelov 2010, Sherman et al. 2008). Die primäre Anwendung dieser Medikamente ist von der Histologie des Primärtumors, der Chemosensitivität oder dem spezifischen Rezeptorstatus abhängig (Harel und Angelov 2010). Behandlungsziel ist hierbei, neurologische Funktionen zu erhalten und die Lebensqualität zu verbessern (Sherman et al. 2008). Dabei sollte die Chemotherapie als adjuvante Therapie zusammen mit einer Strahlentherapie und/ oder chirurgischen Resektion bei Tumoren mit unsicherer oder eingeschränkter Chemosensitivität verwendet werden (Sherman et al. 2008). Darüber hinaus kann als eine einzige Art der Behandlung eine Chemotherapie für Patienten in Frage kommen, die zuvor eine Bestrahlung oder Operation erhalten haben und keine weiteren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (Sherman et al. 2008).

### Radioisotope

Radioisotope, wie Strontium-89 oder Rhenium-186, können als lokale Bestrahlungstherapie intravenös injiziert werden und durch ihre Affinität zu osteoblastischen Knochen an der Wirbelsäule wirken (Harel und Angelov 2010). Einige Studien, die jedoch nicht nur auf die Wirbelsäule ausgerichtet waren, zeigten Vorteile in Bezug auf die Schmerzreduktion bei multiplen Knochenmetastasen (Harel und Angelov 2010). Der Einsatz dieser Isotope ist aufgrund schwerer Nebenwirkungen, wie irreversible Knochenmarkssuppression, begrenzt und sollte nur bei Patienten mit multiplen schmerzhaften Metastasen angewendet werden oder keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine gute Knochenmarksfunktion vorliegt (Harel und Angelov 2010).

### **2.6.2 Indikationen und Kontraindikationen für eine Operation**

Unabhängig von den Operationsverfahren zählen zu den aktuellen Indikationen für einen chirurgischen Eingriff progressive neurologische Defizite, unbeherrschbare Schmerzen, Deformität und drohende Instabilität der Wirbelsäule, pathologische Frakturen mit hartnäckigen Schmerzen oder neurologischer Progression, potenziell heilbare Erkrankungen, Versagen von Strahlen- oder Chemotherapie, radioresistente Tumore sowie die Notwendigkeit einer offenen Biopsie, bei bisher unbekanntem Primärtumor. (Akram und Allibone 2010, Bartels et al. 2008, Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008, Schaser et al. 2007, Sundaresan et al. 1985, Wise et al. 1999). Eine Notoperation muss bei progressiven fortschreitenden Querschnittslähmungen durchgeführt werden, da ohne Dekompression des

Duralsacks und der Nervenwurzeln eine vollständige und irreversible Rückenmarksschädigung auftreten kann (Ecker et al. 2005, Jacobs und Perrin 2001).

Zu den Kontraindikationen einer Operation zählen voll ausgeprägte Lähmungen (>24h), strahlenempfindliche Primärtumore (Lymphom), multisegmentaler Wirbelsäulenbefall, geringe Lebenserwartung (<3 Monate) und extreme medizinische Komorbiditäten (Bartels et al. 2008, Ecker et al. 2005, Jacobs und Perrin 2001, Schaser et al. 2007). In diesen Fällen sollten adjuvante Therapieansätze in Betracht gezogen werden (Jacobs und Perrin 2001).

### **2.6.3 Chirurgische Therapie**

#### Allgemein

Eine erfolgreiche chirurgische Strategie muss sowohl die Dekompression des Rückenmarks und der Nervenwurzeln, als auch die Stabilität der Wirbelsäule gewährleisten (Ecker et al. 2005, Jacobs und Perrin 2001, Harel und Angelov 2010, Schaser et al. 2007). Vor einem chirurgischen Eingriff sollten mehrere Faktoren des Patienten berücksichtigt werden, wie bspw. die Lebenserwartung (mindestens 3 bis 6 Monate), der Allgemeinzustand, das Alter, der Immunstatus, die Gewebeverhältnisse (z.B. vorherige Strahlentherapie) und die pulmonale Funktion (Ecker et al. 2005, Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008). In diesem Zusammenhang ist ein Tumorstaging erforderlich und eine Klassifizierung der spinalen Metastasen (z.B. Tokuhashi Score) oft hilfreich (Marchesi 2008).

Die Rolle der Chirurgie in der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen hat sich mit der Verbesserung der verfügbaren Techniken deutlich verändert und entwickelt sich unentwegt weiter (Jacobs und Perrin 2001, Sherman et al. 2008). Trotz der Vielfalt an Operationsmethoden muss die Erhaltung der Lebensqualität des Patienten von größter Bedeutung sein (Ecker et al. 2005, Sherman et al. 2008). Eine umfangreiche Rekonstruktion korreliert mit einer längeren und schmerzhafteren Erholungsphase (Sherman et al. 2008). Daher ist die Prognose ein sehr wichtiger Faktor, um über die Aggressivität der Behandlung bei dem jeweiligen Patienten zu entscheiden (Sherman et al. 2008). Die modernen chirurgischen Methoden verfolgen das Hauptziel, der Gewährung maximalen therapeutischen Nutzens und der Langlebigkeit des Patienten (Ecker et al. 2005, Schaser et al. 2007).

Eine Vielzahl von Techniken stehen heute zur Verfügung, um das Rückenmark effektiv zu dekomprimieren und trotzdem Stabilität, ohne Implantatversagen, zu gewährleisten (Schaser et al. 2007, Sherman et al. 2008). Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten hängen nicht nur von der Lokalisationshöhe (Hals-, Brust-, oder Lendenwirbelsäule), sondern auch von der Lage der Metastasen ab (Sherman et al. 2008). Die chirurgische Resektion kann En-bloc



(Entfernung des Tumors in einem Stück), vor allem bei Patienten mit solitären spinalen Metastasen, gutem Allgemeinzustand und einer guten Prognose, über Debulking (stückweise Resektion zur Rückenmarksdekompression) oder palliativ (partielle Entfernung) erfolgen (Harel und Angelov 2010). Spinale Metastasen können über einen ventralen (anterior oder anterolateral) oder dorsalen (posterior oder posterolateral) Zugang operativ versorgt werden (Jacobs und Perrin 2001). Ein adäquater posteriorer Zugang beinhaltet eine posterolaterale (uni- oder bilateral) Dekompression des Duralsacks und der benachbarten Nervenwurzeln (Jacobs und Perrin 2001). Beim ventralen Zugang wird eine dekompresive Korpektomie durchgeführt (Jacobs und Perrin 2001). Beide Zugänge führen zur Instabilität der Wirbelsäule und erfordern deshalb die Verwendung von Wirbelkörperersatzimplantaten (Jacobs und Perrin 2001, Schaser et al. 2007). Zudem ist auch eine Kombination aus ventraler und dorsaler Operation möglich (Harel und Angelov 2010). Der nach einer Korpektomie entstandene Hohlraum muss auf die richtige Höhe aufgefüllt bzw. rekonstruiert werden (Sherman et al. 2008). Wenn ein längerfristiges Überleben des Patienten zu erwarten ist werden körpereigene (autolog) Knochen in Form eines Knochenzylinders aus dem Beckenkamm verwendet (Jacobs und Perrin 2001, Schaser et al. 2007, Sherman et al. 2008). Eine Strahlentherapie und Steroidmedikation verringert die interkorporelle Fusion des eingesetzten Knochenmaterials (Sherman et al. 2008). Ansonsten können mechanische Konstruktionen in Verbindung mit struktureller Unterstützung von Knochenzement (PMMA) implantiert werden (Jacobs und Perrin 2001). PMMA ist eine Alternative für den Wiederaufbau in der Hals- oder Brustwirbelsäule, während ein erweiterbarer Titan Spreizkörper eine effektive Alternative in der Brust- oder Lendenwirbelsäule darstellt (Schaser et al. 2007, Sherman et al. 2008). Zusätzlich stehen winkelstabile Platten-Fixateur-Systeme zur ventralen Stabilisierung bereit (Schaser et al. 2007). Die Vielfalt an Geräten und Techniken zum Wiederaufbau nach einer Resektion spinaler Metastasen bestätigt die Tatsache, dass keine einzelne Methode bisher als die Beste angesehen werden kann (Jacobs und Perrin 2001).

Ein wichtiges Ziel der Operation ist die schmerzarme Mobilisation und Pflege des Patienten zu gewährleisten und damit die verbleibende Lebensqualität zu verbessern (Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Daher sollte die Operation eine frühe Mobilisierung des Patienten ermöglichen (Marchesi 2008). In Fällen in denen eine Operation nach primärer Strahlentherapie durchgeführt wurde, belegen zahlreiche Studien, dass ein erhöhtes Risiko für Wunddehiszenz und Infektionen besteht, die wiederum mit einer Verringerung der Lebenserwartung verknüpft sind (Delank und Eysel 2006, Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008).

### Lokalisation und Ausmaß der Beteiligung

Während lateral gelegene Läsionen am häufigsten auftreten, können extradurale Metastasen in allen Variationen auftreten und auf das Myelon drücken (Jacobs und Perrin 2001). Läsionen des Wirbelkörpers mit anteriorer oder anterolateraler Kompression behandelt man am besten über einen ventralen oder anterolateralen Zugang mit Korpektomie und biomechanischer Stabilisierung (Titan Cage) (Jacobs und Perrin 2001). Laterale Läsionen können oft ausreichend über einen posterolateralen Zugang reseziert werden (Jacobs und Perrin 2001). Ein posteriorer Zugang mit dekompressiver Laminektomie und Fusion mit Pedikelschraubeninstrumentierung bietet ebenfalls eine chirurgische Option (Sherman et al. 2008). Dieser Ansatz ist ein wirksames Behandlungsverfahren für Tumoren, die isoliert die hinteren Abschnitte des Wirbelkanals betreffen (Jacobs und Perrin 2001, Sherman et al. 2008). Intradurale extra- und intramedulläre Läsionen erreicht man am besten über eine breite posteriore Laminektomie (Jacobs und Perrin 2001).

Extradurale Metastasen mit zusammenhängendem Befall von einem oder zwei Wirbelkörpern werden am besten von ventral oder anterolateral behandelt, da dies eine direkte Dekompression erlaubt und die Möglichkeit zum Wirbelkörperersatz zulässt (Jacobs und Perrin 2001). Bei Patienten mit drei oder mehr zusammenhängend metastatisch befallenen Wirbelkörpern ist ein posterolateraler Zugang mit Dekompression und Fusion oder eine Kombination aus einem anterioren und posterioren Eingriff anzuwenden (Jacobs und Perrin 2001, Sherman et al. 2008). Diese chirurgischen Verfahren werden entweder in zwei getrennten Operationen ausgeführt oder als zweistufige Operation, in einem einzigen Prozess, durchgeführt (Sherman et al. 2008). Der kombinierte Ansatz bietet eine direkte Visualisierung über die gesamte Ausdehnung des Tumors (Sherman et al. 2008). Die Entscheidung einen anterioren oder posterioren Zugang zu wählen, hängt von zahlreichen miteinander verbundenen Faktoren ab (Jacobs und Perrin 2001). Jeder chirurgische Ansatz hat seine besondere Stellung, aber kein Verfahren ist universell einsetzbar (Jacobs und Perrin 2001).

### Embolisation

Bei stark vaskularisierten Tumoren, wie dem Nierenzell- oder Schilddrüsen-Ca, kann es bei der Metastasenresektion zu profusen intraoperativen Blutungen kommen mit einhergehender vitaler Gefährdung des Patienten (Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Mittels präoperativ durchgeführter Angiographien kann die Gefäßversorgung und Durchblutung des Tumors dargestellt werden (Harel und Angelov 2010). Durch Embolisierung mit Hilfe partikulären Embolisaten (Gelfoam), flüssigen Embolisaten (ONYX) oder

metallischen Verschlussmaterial (Coils=Mikrospiralen) kann das Blutungs- und Operationsrisiko reduziert (Blutverlust um ca. 1/3 bis 2/3 senken) und damit die Morbidität verringert werden, verbunden mit einer Erleichterung zur vollständigen Resektion und niedriger Komplikationsrate (Delank und Eysel 2006, Harel und Angelov 2010, Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008). Der Eingriff sollte sich innerhalb von 48 Stunden nach der Embolisation anschließen (Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008). Eine erfolgreiche Embolisation schließt einen übermäßigen Blutverlust nicht aus (Harel und Angelov 2010).

### **2.6.3.1 Minimalinvasive Eingriffe**

Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen leiden häufig an Komorbiditäten, Kachexie, Immunschwäche oder starken Schmerzen (Harel und Angelov 2010). Daher sind große chirurgische Eingriffe und lange Krankenhausaufenthalte bei vielen Patienten nicht vertretbar, noch durchführbar (Harel und Angelov 2010). Jüngste Fortschritte in Visualisierungslösungen und perkutaner Instrumentenplatzierung haben zur Entwicklung minimalinvasiver Ansätze bei der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen geführt (Harel und Angelov 2010). Diese sind mit weniger Schmerzen, kürzeren intensivmedizinischen Überwachungen und insgesamt kürzeren Krankenhausaufenthalten verbunden (Harel und Angelov 2010).

Eine weitere wichtige chirurgische Ergänzung ist das bildgestützte intraoperative Navigationssystem (Harel und Angelov 2010). Tumore neigen dazu die normalen anatomischen Strukturen zu umhüllen und zu verzerren, was die Lokalisierung erschwert und die routinemäßige Verwendung von anatomischen Landmarken, für die Platzierung von Stabilisationssystemen, manchmal unmöglich macht. Navigationssysteme (Analog versus Global Positioning System (GPS)) beruhen auf präoperativer oder intraoperativer Bildgebung und helfen bei der Lokalisierung dreidimensionaler Strukturen (Harel und Angelov 2010). Erfahrungswerte zeigen, dass Navigationssysteme die Operationszeit verkürzen, die Größe des Hautschnitts und den verbundenen Weichteilschaden reduzieren, die Tumorresektionsrate erhöhen und eine präzisere Systemplatzierung bewirken (Harel und Angelov 2010).

### **2.6.3.2 Vertebroplastie und Kyphoplastie**

Metastasen können durch destruierende Prozesse der Kortikalis und Spongiosa, zu pathologischen Wirbelkörperkompressionsfrakturen führen die mit erheblichen Schmerzen, Deformitäten und gelegentlich neurologischen Störungen beim Patienten verbunden sind (Harel und Angelov 2010, Sherman et al. 2008). Wertvolle Optionen zur Behandlung solcher Symptomatiken sind die Vertebro- und Kyphoplastie (Sherman et al. 2008). Beide sind eng

verwandte palliative Verfahren die ursprünglich zur Schmerzlinderung bei Behandlung osteoporotischer Wirbelkörperkompressionsfrakturen entwickelt wurden waren (Chi und Gokaslan 2008, Delank et al. 2011). Die Vertebroplastie ist ein perkutanes minimalinvasives Verfahren und erfolgt unter Vollnarkose mit Bildwandlerkontrolle oder CT-Führung (Marchesi 2008, Harel und Angelov 2010). Über einen dorsalen Zugang wird eine Hohlnadel transpedikulär in den frakturieren Wirbelkörper eingeführt und unter hohem Druck mit Knochenzement (PMMA: Polymethylmethacrylat) aufgefüllt (Chi und Gokaslan 2008, Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Das eingeführte PMMA härtet unter Hitzeentwicklung innerhalb kürzester Zeit aus und stabilisiert den pathologischen Wirbelkörper (Harel und Angelov 2010). Bei der Kyphoplastie wird zusätzlich durch Aufblasen eines eingeführten Ballonkatheters eine Wirbelkörperhöhenkorrektur und damit Kyphosenreduzierung erreicht, bevor auch hier Zement, aber unter niedrigerem Druck, injiziert wird (Chi und Gokaslan 2008, Ecker et al. 2005). Indikationen können ausgeprägte symptomatische Rückenschmerzen und schmerzhafte pathologische Frakturen mit intakter Hinterwand, ohne neurologische Kompression, sein (Bartels et al. 2008, Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Beide Methoden erweisen sich als effektiv in der Schmerzlinderung (in >80% der Fälle) und damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten, bei niedrigen Komplikationsraten (<10%) und geringer Hospitalisierung (Bartels et al. 2008, Delank und Eysel 2006, Ecker et al. 2005, Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008).

### **2.6.3.3 Dekompressive Laminektomie**

Die einfache dorsale dekompressive Laminektomie der Dura, des Myelons, der Cauda equina und der Nervenwurzeln war jahrzehntelang die primäre Therapie, Metastasen, die auf die hinteren Wirbelköperelemente beschränkt waren, zu behandeln (Harel und Angelov 2010, Marchesi 2008, Sherman et al. 2008, Schaser et al. 2007). Hierbei kommt es zur Entfernung des hinteren Wirbelbogens, mit Freilegung des Wirbelkanals, in der Höhe der Metastasierung (Sherman et al. 2008). Indiziert ist der Eingriff bei multiplen Wirbelkörperbefall ohne Instabilität der Wirbelsäule oder rasch progressiven Lähmungen sowie fortgeschrittenem Tumorstadium (Marchesi 2008). Dekompressive Laminektomien allein sind selten indiziert, da Metastasen in der Regel ventral aus dem Wirbelkörper entspringen und später von anterior oder anterolateral den Duralsack erreichen und zu einer epiduralen Kompression führen, sowie der Zugang über dorsal dahingehend begrenzt ist (Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). In diesen Fällen ist die Laminektomie nicht wirksam, da sie zu einer spinalen Instabilität führen kann (Jacobs und Perrin 2001, Marchesi 2008). Große retrospektive Studien haben

jedoch gezeigt, dass die Laminektomie nur bei einer Minderheit von Patienten (40%) vorteilhaft ist (Ecker et al. 2005, Jacobs und Perrin 2001). Eine 1980 durchgeführte randomisierte Studie von Young et al. zeigt, dass eine Laminektomie mit Strahlentherapie im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie, keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schmerzlinderung oder Verbesserung neurologischer Störungen aufweist. Darüber hinaus kann die chirurgische Dekompression ohne dorsale Stabilisierung oder der tumorinduzierte Knochenabbau zur spinalen Instabilität (Postlaminektomie-Kyphose) und Zunahme der Schmerzsymptomatik führen (Jacobs und Perrin 2001, Schaser et al. 2007).

Prophylaktische Laminektomien, auch über mehrere Ebenen durchgeführt, gelten mittlerweile als insuffizient und sollten in Verbindung mit einer segmentalen Stabilisierung über Pedikelschrauben und Fixateur-interne-Systeme durchgeführt werden, um eine Instabilität zu vermeiden (Marchesi 2008, Schaser et al. 2007). Neuere Studien von Klimo et al. (2005) und Patchell et al. (2005) haben durch eine Verbesserung der neurologischen Defizite aufgrund konsequenter Stabilisierung laminektomierter Segmente jene Auffassung bestätigt.

### **2.6.3.4 Tumorresektion und Stabilisierung der Wirbelsäule**

Nach Marchesi (2008) erreicht man die allgemeinen Ziele der Behandlung bei spinalen Metastasen am besten durch:

- Dekompression der neuralen Strukturen
- Resektion der Metastasen (wenn möglich En-bloc-Resektion)
- Neuausrichtung der Wirbelsäulendeformität
- Wirbelsäulenrekonstruktion/ Stabilisierung

Die Durchführbarkeit der verschiedenen Ansätze hängt dabei von dem Ort und Ausmaß der neuronalen Störungen, der Anzahl beteiligter Wirbelkörper, dem betroffenen Wirbelsäulenbereich, der Notwendigkeit einer spinalen Stabilisierung und dem Gesundheitszustand des Patienten ab (Marchesi 2008).

### **2.6.3.5 Spinale stereotaktische Radiochirurgie (SRS)**

Da die benötigte Strahlendosis, für die Zerstörung vieler spinaler Metastasen, die maximale Dosis oft erheblich überschreitet, als das umliegende Gewebe vertragen würde, werden Metastasen oftmals zu gering bestrahlt (Harel und Angelov 2010). Dies kann zu schlechteren Ergebnissen bspw. in der Schmerzlinderung und neurologischen Verbesserung oder sogar einem reduzierten Überleben führen (Harel und Angelov 2010).

Aktuelle retrospektive Publikationen berichten über die Wirksamkeit neuer, anspruchsvoller Bestrahlungstechniken spinaler Metastasen, mit 84-86% Schmerz- bzw. Symptomlinderung bei intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT), stereotaktischer Radiochirurgie oder stereotaktische Bestrahlung (Bartels et al. 2008, Gerszten et al. 2007, Gibbs 2007). Komplikationen, in Form einer strahleninduzierten Myelopathie, traten bei 3% der Patienten auf (Gibbs et al. 2007). Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), als neuartige Behandlungsmethode an der Wirbelsäule, sorgt für eine präzise Konvergenz von mehreren, fraktionierten Strahlenbündeln auf die Tumorkläsion und schont dabei umgebende Strukturen durch den raschen Dosisabfall am Tumorrund (Harel und Angelov 2010, Sciubba und Gokaslan 2006). Dadurch kann eine effektive Schmerz- und Tumorkontrolle erreicht werden (Harel und Angelov 2010). Diese Verfahren sind sehr zeitaufwendig und kostenintensiv (Bartels et al. 2008). SRS kann in der Regel in 1-2 Sitzungen ambulant verabreicht werden und innerhalb von ein paar Wochen nach größeren operativen Wirbelsäuleneingriffen angewendet werden (Harel und Angelov 2010). Vor der Behandlung erhält der Patient eine CT und MRT-Untersuchung. Die rekonstruierten dreidimensionalen Aufnahmen dienen der genauen Ausrichtung für die Tumorbestrahlung und identifizieren/ schließen angrenzende normales/ gesundes Gewebe aus, insbesondere das Rückenmark (Harel und Angelov 2010).

Die häufigste Indikation dieses Verfahrens ist der Tumorschmerz, der bei 70-90% aller behandelten Patienten vorliegt (Harel und Angelov 2010). Weitere Indikationen sind eine erste Tumorbehandlung, die Behandlung nach operativem Eingriff, ohne RO-Resektion, einer Progression nach Bestrahlung oder Chemotherapie und einer Strahlungssteigerung nach konventioneller Behandlung strahlenresistenter Tumoren (Harel und Angelov 2010).

Für ausgewählte Patienten mit spinalen Metastasen scheinen die Fortschritte dieser Verfahren offensichtlich und die ersten klinischen Ergebnisse erfolgversprechend zu sein (Bartels et al. 2008). Dennoch gilt die konventionelle Strahlentherapie noch immer als Goldstandard in der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen (Bartels et al. 2008).

### **3 Fragestellung und Ziele der Arbeit**

Anhand des monoinstitutionalen universitären Patientenkollektivs sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Ziele und Fragestellungen untersucht werden:

1. Deskription der Patientengruppe, die erstmals, aufgrund von Wirbelsäulenmetastasen und den damit verbundenen Komplikationen, zwischen dem 01.01.1995 und 31.12.2006 in der Klinik für Neurochirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurde. Neben der Gesamtpatientengruppe und der konservativen Gruppe soll insbesondere die Operationsgruppe untersucht werden.
2. Analyse des prognostischen Einflusses der Entität der ursächlichen Primarius sowie der Lokalisation spinaler Metastasen an verschiedenen Wirbelsäulenabschnitten.
3. Wirkt sich eine chirurgische Therapie bei Patienten mit spinalen Metastasen grundsätzlich positiv auf die Lebensqualität aus und welche Veränderungen werden am Patienten beobachtet?
4. Welche Risiken sind mit einem neurochirurgischen Eingriff verbunden?
5. Ist die Anwendung prognostischer Scores sinnvoll? (am Beispiel der Anwendung des Tokuahsi-Scores auf die Operationsgruppe)
6. Soll bei einem schlechtem neurologischen Status keine Operation mehr durchgeführt werden oder ist dies nur ein Vorurteil?
7. Die gewonnen Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs der Klinik für Neurochirurgie in Jena sollen mit der aktuellen internationalen Literatur verglichen und diskutiert werden.

### **4 Patienten und Methoden**

#### **4.1 Patientenauswahl**

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Therapieverlauf einer konsekutiven Serie von 236 Patienten mit Metastasen an der Wirbelsäule, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2006 erstmals in Behandlung in der Klinik für Neurochirurgie der Universität Jena waren. In allen operativen Fällen (n=195) konnte eine histologische Probenasservation gewonnen werden. Somit konnte in den meisten Fällen in Zusammenschau mit den weiteren klinischen Befunden die Diagnose ermittelt werden. Die Sicherung eines Primarius gelang trotz Intensivierung des Stagings in 13 Fällen nicht. Deshalb wurden die Filiae als Metastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP = Carcinoma of unknown primary) eingestuft.

Die Studiengruppe bestand ursprünglich aus 267 Patienten. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die im Folgenden betrachtete Studiengruppe jetzt 236 Fälle.

Aus den Krankenakten der Klinik für Neurochirurgie der FSU Jena konnten Informationen retrospektiv zu Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf zusammengetragen werden. In Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrums Jena wurden die gesammelten Daten bezüglich Fernmetastasierung, Rezidiventstehung sowie dem Sterbedatum der Patienten ergänzt. Patienten, die zum letztmaligen Datenabgleich am 13. August 2010 noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

#### **4.2 Einschlusskriterien**

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2006 erstmals aufgrund von spinalen Metastasen in der Neurochirurgischen Klinik der FSU behandelt wurden (operativ und konservativ). Bei allen operativ behandelten Patienten fand in der postoperativen histologischen Untersuchung der Nachweis metastatischen Gewebematerials durch einen Neuropathologen, statt.

#### **4.3 Ausschlusskriterien**

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Behandlung vor dem 01.01.1995 oder nach dem 31.12.2006 stattfand. Weiterhin wurden Patienten, die erstmals in anderen Kliniken aufgrund von spinalen Filiae behandelt wurden, nicht eingeschlossen. Ebenso fand der Ausschluss von Patienten mit tumorverdächtigen Herden an der Wirbelsäule, in denen durch eine Histologie keine Malignität festgestellt werden konnte. Patienten mit Plasmozytomen und primären Tumoren der Wirbelsäule wurden nicht analysiert.



### 4.4 Datenerfassung

Die Daten wurden aus den Krankenakten und dem Tumorregister für jeden Patienten gewonnen. Unter Benutzung des Programms Microsoft Excel<sup>®</sup> wurden die erhobenen Daten in entsprechend eingerichtete Datensätze zusammengefasst und eingegeben. Die Datensätze wurde anhand selbst entwickelter und auswertungsorientierter Kriterien analysiert.

Es erfolgte neben der Erfassung demographischer Daten (Patientenalter zu verschiedenen Zeitpunkten wie bspw. zur OP, Geschlechterverteilung), auch die notwendigen apparativen Untersuchungen (MRT, CT, Röntgen, Szintigraphie, Myelographie, PET, SPECT). Anhand der durchgeführten radiologischen Untersuchungen und den damit erhobenen Befunden, konnten Lokalisation, Lage und Anzahl der Wirbelsäulenmetastasen bestimmt werden. Auch Metastasen, die das Skelett- oder andere Organsysteme betrafen, wurden erfasst. Die Daten zum Primärtumor umfassten neben histologischer Diagnose, auch den Diagnosezeitpunkt und die durchgeführte Therapiemethode.

Die aus den Anamnesebögen und Entlassungsbriefen gewonnene neurologische Untersuchung ermöglichte eine Beurteilung des prä- als auch postoperativen neurologischen Status. Hierzu wurde der Frankel-Score herangezogen. Zusätzlich konnten die Dokumentationsberichte der Pflegekräfte der Intensivstation, der Pflegekräfte auf der Station für Neurochirurgie und die täglichen ärztlichen Dokumentationen zur Beschreibung des prä- als auch postoperativen Patientenstatus genutzt werden. Ebenso wurde aus diesen Informationsquellen der Karnofsky-Index bestimmt, zum einen bei der stationären Aufnahme und zum anderen bei der Entlassung bzw. Verlegung der Patienten.

Um eine entsprechende Zuteilung zu den Gruppen zervikal, thorakal, lumbal und sakral bei der Operationsgruppe zu erhalten, wurde für die Einteilung der Lokalisation der Metastase an der Wirbelsäule die therapierelevante Metastasenmanifestation gewählt. Bei Patienten die operativ behandelt wurden, gab das OP-Protokoll und die postoperative Bildgebung Aufschluss über Operationsmethode, -dauer und -verlauf. So konnte ermittelt werden, ob eine reine Probeextirpation, eine totale oder partielle Korpektomie, eine Hemilaminektomie oder Laminektomie, ein Stabilisierungsverfahren (dorsal, ventral), eine Laminoplastie oder andere OP durchgeführt wurde. Die Arbeit soll aber keine qualitative Analyse bezüglich einzelner OP-Methoden liefern, sondern lediglich das Resultat einer Operation. Aus den Berichten der Neuropathologie konnte die Tumordiagnose und das Resektionsausmaß entnommen werden. Des Weiteren wurden operationsassoziierte und systemische Komplikationen dokumentiert sowie aufgetretene Sekundäreingriffe erfasst.

Angaben über adjuvante Therapien wurden aus Briefen der Klinik für Strahlentherapie und Akten der Klinik für Neurochirurgie als auch den Berichten des Tumorzentrums der FSU Jena gewonnen (Bestrahlung, Chemotherapie). Auch Begleiterkrankungen, wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, KHK, und Hyperthyreose wurden aus Anamnesebögen und Aufklärungsbögen gewonnen und analysiert. Patienten die im Zeitraum von 1995 und 2006 erstmals in Behandlung der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena waren, aber keine OP erhielten (n=41), wurden ebenfalls komplett in die Datenerhebung aufgenommen.

Fehlende Informationen hinsichtlich des Sterbedatums der Patienten konnten mit Hilfe von Briefen an die zuständigen Standesämter oder über die Hausärzte ermittelt werden. Als Endpunkt für das Überleben mit Metastasen galt das Versterben der Patienten. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde der Zeitraum von dem Datum der Tumorerst diagnose bzw. der Metastasenerstdiagnose bis zum 13.08.2010 betrachtet.

### **4.5 Datenauswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® für Mac Version 18.0.0, welches vom Universitätsrechenzentrum der Friedrich-Schiller-Universität bereitgestellt wurde. Alle gewonnen Informationen wurden in einer selbst angelegten Datenbank in SPSS eingegeben, um so zu gewährleisten, dass alle gewonnen Merkmale einzeln aufgelistet sind, um sie später bei möglichen Vergleichen untereinander zu analysieren. Die Verteilungsmuster der verschiedenen Parameter wurden deskriptiv dargestellt. Mit dem Programm Microsoft® Excel® 2011 für Mac Version 14.0.0 wurden die Tabellen und Diagramme erstellt. Die akquirierten Bilder wurden an einer Cerner ProVision® PACS Arbeitsstation Version 3.1.9, der Neurochirurgie Jena gewonnen.

Die statistische Einheit für die Analyse war der Patient und erfolgte auf der Gruppe von 236 (Gesamtgruppe), 195 (OP-Gruppe) und 41 Patienten (konservative Gruppe). Um den prognostischen Wert des Tokuhashi-Score zu prüfen wurde retrospektiv für die operierten Patienten die Anzahl der Punkte errechnet und die Patienten jeweils in entsprechende prognostische Gruppen eingeteilt. Auf der Basis der Kaplan-Meier-Methode führten wir Überlebensanalysen durch. Unterschiede in der Überlebensverteilung wurden mit Hilfe des Log-rank-Tests auf ihre statistische Signifikanz bei univariaten Analysen überprüft. Weiterhin wurde der Cox-Regressions-Test für die multivariate Analyse verwendet, um den gemeinsamen Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Eine multivariate Analyse berücksichtigt Abhängigkeiten zwischen einzelnen möglichen

Prognosefaktoren. Insofern können Faktoren, die in einer multivariaten Analyse signifikant sind ( $p \leq 0,05$ ), als unabhängige Prognosefaktoren angesehen werden.

Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Dabei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test, der zwei unabhängige Stichproben gegenüberstellt und damit den Medianwert als Vergleichsparameter nutzt. Die Nullhypothese ist null, wenn die Mediane beider Gruppen identisch sind.

Der Chi-Quadrat-Test wird angewendet, wenn Testpersonen, nach zwei Variablen geordnet, zu Kategorien zusammengefasst werden. Bei dem Test wird geprüft, ob beobachtete Häufigkeiten sich maßgeblich von solchen Häufigkeiten unterscheiden, die man aufgrund einer bestimmten Annahme erwartet.

McNemar Test wird angewendet, um Unterschiede einer Variablen mit nur zwei möglichen Werten festzustellen. Er wird meistens benutzt, um zu testen, ob Unterschiede bei „vorher-nachher“- Messungen bei der gleichen Versuchsgruppe eine wirkliche Veränderung aufzeigen, oder nur zufällig sind.

Das Signifikanzniveau lag für alle angewendeten Tests bei  $p \leq 0,05$ .

### 4.6 Definitionen

#### 4.6.1 Karnofsky-Index / Karnofsky performance status scale (KPS)

Der Karnofsky-Index gibt in einer Skala von maximal 100 Prozent (keine Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod) die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei onkologischen Patienten wieder. Der in **Tab. 2** dargestellte Index dient der Prognoseeinschätzung, Therapiezieldefinition und Therapieplanerstellung.

**Tab. 2** Karnofsky-Index

KPS (in %)	Definition des Aktivitätsindex
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Karnofsky et al. 1948

#### 4.6.2 Der Frankel-Score

In **Tab. 3** ist die Einteilung neurologischer Funktionsstörungen nach Frankel (Frankel et al. 1969) dargestellt, welches zur Beurteilung des neurologischen Status bzw. Querschnittssymptomatik der Patienten verwendet wurde.

**Tab. 3** Beurteilung der Querschnittssymptomatik nach Frankel (Frankel et al 1969)

Frankel Grad	Definition
<b>A</b>	Kompletter Querschnitt unterhalb der Verletzungshöhe (keine M und S)
<b>B</b>	Kompletter Motorik- und inkompletter Sensibilitätsverlust
<b>C</b>	Inkomplettes Querschnittssyndrom, Muskelkraftgrad < 3 nach Janda
<b>D</b>	Inkomplettes Querschnittssyndrom, Muskelkraftgrad > 3 nach Janda
<b>E</b>	Normale Motorik und Sensibilität

M: Motorik; S: Sensibilität

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Frankel et al. 1969

#### 4.6.3 Visuelle Analogskala (VAS)

Zur Beurteilung der Schmerzintensität wurden die Schmerzen der Patienten mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) von null bis zehn festgehalten und diese sowohl prä- als auch postoperativ bestimmt. Bei der VAS wird der Schmerz zwischen der Null (kein Schmerz) und Zehn (schlimmster vorstellbarer Schmerz) eingestuft (**Abb. 2**).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kein Schmerz					stärkster vorstellbarer Schmerz				

**Abb. 2** Visuelle Analogskala (VAS) von 0-10

Quelle: Eigene Darstellung

#### 4.6.4 Der Tokuhashi-Score

Zur Prognose und Therapieentscheidung entwickelten Tokuhashi et al. (1990) ein Evaluationssystem, um eine individuelle Therapieentscheidung bei Wirbelsäulenmetastasen zu erleichtern. Dabei werden Punkte für den Allgemeinzustand, der Anzahl knöcherner Metastasen, vorhandene Organmetastasen, der Primärtumorlokalisation und neurologischer Störungen vergeben. Für jeden Parameter vergibt der Score null bis zwei Punkte, wobei der Wert „null“ die schlechteste Prognose hat (Ulmar et al. 2007a) (**Tab. 4**). Das Scoresystem wurde im Jahr 1999 durch Tokuhashi et al. modifiziert. Hierfür wurde die Primärtumorlokalisation in differenziertere Gruppen von null bis fünf eingeteilt. Der modifizierte Score wurde in der vorliegenden Arbeit angewendet.

**Tab.4** Evaluationssystem zur Prognose und Therapieentscheidung nach Tokuhashi (Tokuhashi et al. 1999)

Charakteristika	Punktwert
Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)	
Schlecht (10-40%)	0
Mittel (50-70%)	1
Gut (80-100%)	2
Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen	
≥3	0
1-2	1
0	2
Anzahl der Wirbelkörpermetastasen	
≥3	0
1-2	1
0	2
Organmetastasen	
Nicht resektabel	0
Resektabel	1
Keine Metastasen	2
Lokalisation des Primärtumors	
Lunge, Magen, Ösophagus, Pankreas, Blase, Osteosarkom	0
Leber, Gallenblase, undefiniert	1
Sonstige	2
Niere, Uterus	3
Rektum	4
Schilddrüse, Mamma, Prostata, Karzinoid	5
Neurologische Störung	
Komplett (Frankel A, B)	0
Inkomplett (Frankel C, D)	1
Keine (Frankel E)	2
Gesamt	15

Auf der Grundlage der retrospektiv gewonnenen Daten sollte eine konservative oder palliative Therapie, bei einer Punktzahl von weniger als 8, durchgeführt werden (vorhersagbare ÜZ < 6 Monate). Bei Patienten mit 12 Punkten oder mehr wird eine kurative Tumorresektion mit Wirbelkörperersatz und oder einer dorsoventraler Stabilisierung empfohlen, um eine R0 Resektion anzustreben (vorhersagbare ÜZ ≥ 1 Jahr). Wird eine Punktzahl von 9 bis 11 erreicht, steht bei solitären Läsionen und keinem Metastasenbefall wichtiger innerer Organe, die palliative Chirurgie mit Laminektomie und Stabilisierung im Vordergrund (vorhersagbare ÜZ > 6 Monate bis 1 Jahr) (Tokuhashi et al. 2009).

## 5 Ergebnisse

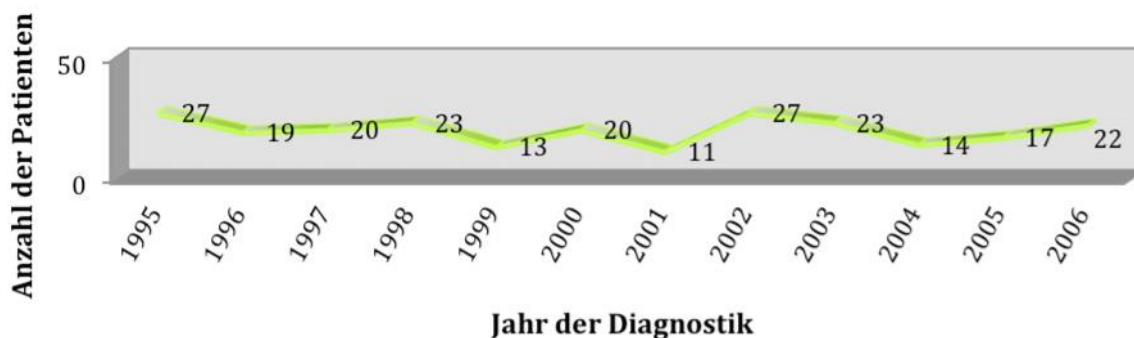
### 5.1 Gesamtpatientengruppe

#### 5.1.1 Demographische Daten

##### Patientenanzahl

In dem Zeitraum von 12 Jahren, wurden 236 Patienten erstmalig aufgrund von Wirbelsäulenmetastasen in der Neurochirurgischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt. Bei allen Patienten (100%) konnte der Verbleib, der Status zum Zeitpunkt der Zensur der Daten (13. August 2010) und das Sterbedatum ermittelt werden (loss to follow-up: 0%). Das mediane Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Präsentation spinaler Metastasen betrug  $61,6 \pm 13,3$  Jahre (Spanne 8,5-86,1; Mittelwert  $58,8 \pm 0,9$  Jahre). Das mediane Gesamtüberleben zwischen der Erstdiagnose (ED) der spinalen Metastasen und dem Tod in der Studiengruppe betrug 9,2 Monate (Spanne 0–185 Monate, mittleres Überleben  $20,8 \pm 2,4$  Monate). Die Überlebensraten nach einem, zwei und fünf Jahren betrugen  $45 \pm 3\%$ ,  $26 \pm 3\%$  und  $6 \pm 2\%$ . Die mediane Zeit zwischen dem Auftreten des Primärtumors und der Präsentation spinaler Metastasen betrug 6,5 Monate (Mittelwert  $24,8 \pm 2,8$  Monate; Spanne -6,6 bis 226,6 Monaten). Während der Nachbeobachtungszeit verstarben insgesamt 223 der 236 Patienten (94,5%).

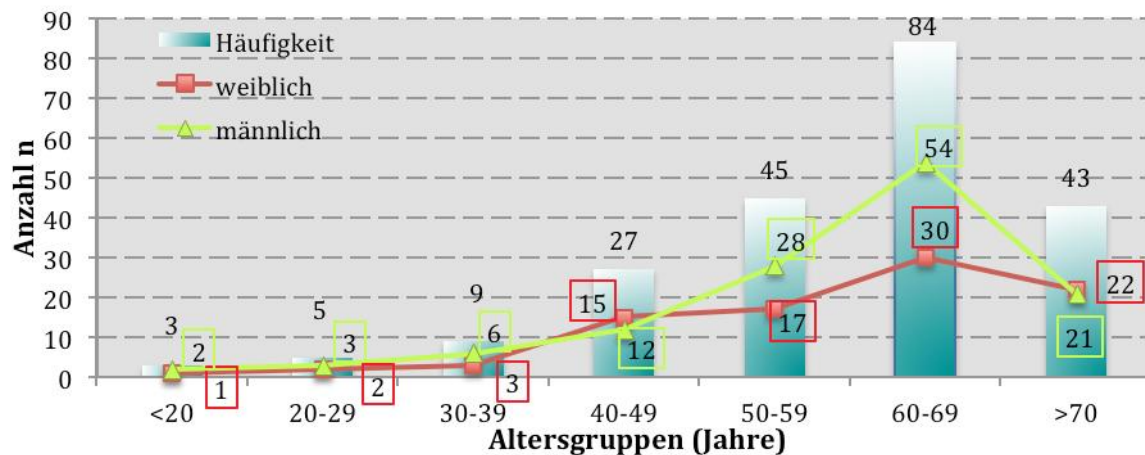
Die Anzahl der erstmalig in der Neurochirurgischen Klinik der FSU behandelten Patienten mit spinalen Metastasen, schwankte jährlich zwischen elf und 27 neuen Fällen (**Abb. 3**).



**Abb. 3.** Anzahl der Patienten mit spinalen Metastasen die pro Jahr erstmalig vorgestellt wurden

##### Altersgruppen

Die Unterteilung in Altersgruppen zeigt einen Altersgipfel in der 6. Lebensdekade mit 84 Patienten (35,6%), worunter 54 Männer und 30 Frauen waren. Die zweitgrößte Altersgruppe, mit den 50-59-jährigen, enthält 45 Patienten (19,1%), gefolgt von 43 Fällen (18,2%) der über 70-jährigen. Erst dann folgten die anderen Altersgruppen (**Abb. 4**).



**Abb. 4** Altersgruppenunterteilung zum Zeitpunkt der neurochirurgischen Erstvorstellung (n=236)

#### Alters- und Geschlechterverteilung

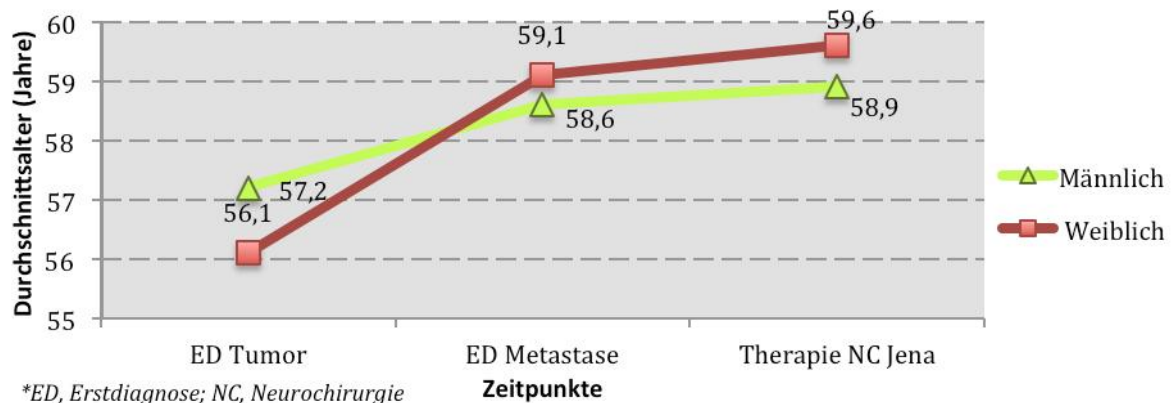
Das Gesamtpatientenkollektiv besteht aus 139 (58,9%) Männern und 97 (41,1%) Frauen. Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug dabei 1,4:1. Es fanden sich signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen der Operationsgruppe (OP-Gruppe) und der konservativen Gruppe ( $p=0,004$ ). 63% (n=123) der operierten Patienten stellten Männer dar. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine umgekehrte Verteilung in der nicht-operativ behandelten Gruppe. Hier waren 61% (n=25) Frauen und nur 39% (n=16) Männer. Die Verteilung zwischen den Altersgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,259$ ). Der Altersmedian lag in der nicht-operativen Gruppe knapp zwei Jahre höher (Median 63,5 Jahre) als in der OP-Gruppe (Median 61,6 Jahre) (**Tab. 5**).

**Tab. 5** Geschlechter- und Altersverteilung der zwei Gruppen

Geschlechter- und Altersverteilung		Operationsgruppe (n=195)		Nicht-operative Gruppe (n=41)		Gesamt (n=236)	
		Anzahl n	[%] von n	Anzahl n	[%] von n	Anzahl n	[%] von n
Geschlecht	männlich	123	63,1	16	39,0	139	58,9
	weiblich	72	36,9	25	61,0	97	41,1
Altersgruppen	<20	3	1,7	-	-	3	1,4
	20-29	3	1,7	2	5,1	5	2,3
	30-39	6	3,4	3	7,7	9	4,2
	40-49	25	14,1	2	5,1	27	12,5
	50-59	38	21,5	7	17,9	35	20,8
	60-69	70	39,5	14	35,9	84	38,9
	>70	32	18,1	11	28,2	43	19,9
Mittleres Alter		59,0±0,9 Jahre		60,0±2,3 Jahre		59,2±0,9 Jahre	
Altersmedian		61,6 Jahre		63,5 Jahre		62,2 Jahre	
Spanne		8,7-84-2 Jahre		23,1-86,1 Jahre		8,7-86,1 Jahre	
Gesamt		195	100	41	100	236	100

### Altersverteilung zu bestimmten Zeitpunkten

Zum erstmaligen neurochirurgischen Vorstellung beträgt das Durchschnittsalter bei den Männern  $58,9 \pm 1,1$  Jahre (Spanne 18-82,4 Jahre, Median 62,0 Jahre) und bei den Frauen bei  $59,6 \pm 1,4$  Jahre (Spanne 8,7-86,1 Jahre, Median 62,4 Jahre). Das Durchschnittsalter betrug zur ED des Tumors im Patientenkollektiv bei den Männern  $57,2 \pm 1,1$  Jahren (Spanne 17,3-82,3 Jahre, Median 59,7 Jahre) und bei den Frauen  $56,1 \pm 1,4$  Jahren (Spanne 8,5-86,1 Jahre, Median 57,7 Jahre). Bei ED der spinalen Metastasen lag das Durchschnittsalter der Männer bei  $58,6 \pm 1,1$  Jahren (Spanne 17,3-82,3 Jahre, Median 61,6 Jahre) und das der Frauen etwas höher bei  $59,1 \pm 1,4$  Jahren (Spanne 8,5-86,1 Jahre, Median 62,0 Jahre). Im Durchschnitt lagen 1,4 Jahre zwischen ED des Tumors und der ED der spinalen Metastasen bei den Männern, hingegen 2,1 Jahre bei den Frauen (**Abb. 5**).



**Abb. 5** Liniendiagramm mit den Durchschnittsaltern, unterteilt nach dem Geschlecht

### 5.1.2 Primärtumorentität

#### Unterteilung nach Geschlecht

Insgesamt wurden 26 verschiedene Primärtumorentitäten festgestellt, die mit ungleicher Häufigkeit auftraten und daher zur besseren grafischen Darstellung nochmals in Gruppen zusammengefasst wurden (**Tab. 6**). Im Gesamtkollektiv (n=236) waren der häufigsten ursächlichen Primärtumore das Nierenzell-Ca (n=43) und das Mamma-Ca (n=39). Es folgten mit abnehmender Häufigkeit das Bronchial-Ca (n=29), das Prostata-Ca (n=28), das Rektum-Ca (n=14), Tumore bei unbekanntem Primum (CUP; n=13), Tumore des Gastrointestinaltraktes (GIT-Tumor; n=11), Harnblasen-Ca (n=8), Ovarial-Ca (n=8) und das Sarkom (n=7). Patienten mit Hoden-Ca, Lymphom, Schilddrüsen-Ca oder malignem Melanom wiesen Häufigkeiten unter fünf auf. Die übrigen Entitäten wiesen Häufigkeiten unter 3 auf und wurden in die Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst (n=20; 8,5%).



**Tab. 6** Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren, unterteilt nach Geschlecht (n=236)

Primärtumor	Männer (n=139)	Frauen (n=97)	Gesamt (n=236)
	n [%]	n [%]	n [%]
Nieren-Ca	30 (12,7)	13 (5,5)	43 (18,2)
Mamma-Ca	--	39 (16,5)	39 (16,5)
Bronchial-Ca	22 (9,3)	7 (3,0)	29 (12,3)
Prostata-Ca	28 (11,9)	--	28 (11,9)
Rektum-Ca	9 (3,8)	5 (2,1)	14 (5,9)
CUP	8 (3,4)	5 (2,1)	13 (5,5)
GIT-Tumor	8 (3,4)	3 (1,3)	11 (4,7)
Ovarial-Ca	--	8 (3,4)	8 (3,4)
Harnblasen-Ca	6 (2,6)	2 (0,8)	8 (3,4)
Sarkome	4 (1,7)	3 (1,3)	7 (3,0)
Hoden-Ca	5 (2,1)	--	5 (2,1)
Lymphome	3 (1,3)	2 (0,85)	5 (2,1)
Schilddrüsen-Ca	2 (0,85)	1 (0,4)	3 (1,3)
malignes Melanom	1 (0,4)	2 (0,85)	3 (1,3)
Sonstige	13 (5,5)	7 (3,0)	20 (8,5)
Gesamt	139 (100)	97 (100)	236 (100)

Überlebenszeiten

Betrachtet man die Anzahl der Patienten und die Überlebensraten von ED der Metastasen anhand der verschiedenen Primärtumoren so findet man die längste mediane ÜZ bei dem Lymphom (26,9 Monate), gefolgt vom Prostata-Ca (19,2 Monate), Mamma-Ca (18,3 Monate) und dem Hoden-Ca (19,1 Monate). Hinsichtlich der Jahres-Überlebensraten (JÜR) zeigte sich in der Gesamtheit, dass nach dem ersten Jahr zwischen 8-100% der Patienten noch leben, jedoch nach 5 Jahren nur noch 0-40%. Die höchsten 1-Jahresüberlebensrate der zahlenmäßig am stärksten vertretenen Gruppen fand sich beim Prostata-, Mamma- und Nierenzell-Ca, mit jeweils  $61\pm 9\%$ ,  $59\pm 8\%$  und  $41\pm 8\%$  (**Tab. 7**).

**Tab. 7** Primärtumorentität und ihre Überlebenszeiten von ED Metastasen

Primärtumor	n	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	JÜR ± SE		
					1	2	5
Nierenzell-Ca	43	17,1±3,5	0,5-107,5	9,6	41±8	23±6	5±3
Mamma-Ca	39	28,0±4,0	1,4-87,9	18,3	59±8	46±8	10±5
Bronchial-Ca	29	7,9±1,6	0,1-29,2	3,7	28±8	10±6	-
Prostata-Ca	28	26,1±6,1	1,1-133,1	19,2	61±9	39±9	7±5
Rektum-Ca	14	11,6±3,5	0,3-48,2	7,8	43±13	14±9	-
CUP	13	10,6±3,2	0,6-36,5	6,0	31±13	15±10	-
GIT-Tumor	11	5,2±1,2	0,9-14,2	4,5	9±9	-	-
Ovarial-Ca	8	13,8±5,1	1,2-44,6	7,3	38±17*	25±15*	-

**Tab. 7** (Fortsetzung)

Primärtumor	n	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	JÜR ± SE		
					1	2	5
Harnblasen-Ca	8	3,8±3,5	0,3-29,7	1,3	-	-	-
Sarkome	7	25,6±11,4	4,1-90,8	17,1	57±19*	43±19*	14±13*
Hoden-Ca	5	80,6±36,3	10,2-180,0	19,1	80±18*	40±22*	40±22*
Lymphome	5	83,1±37,4	3,3-185,0	26,9	80±18*	60±22*	40±22*
Schilddrüsen-Ca	3	19,4±10,1	1,5-43,1	13,5	67±27*	33±27	-*
Malignes Melanom	3	10,5±4,8	3,1-19,6	8,9	33±27*	-	-
Sonstige	20	14,3±4,5	0-80,3	3,5	44±11	16±9	6±5

n: Anzahl; Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate); JÜR: Jahres-Überlebensrate (%); SE: Standardfehler (%); \* geringe Fallzahl, nicht aussagekräftig

Die Primärtumorentität zeigte eine statistische Signifikanz in Bezug auf die ÜZ der Patienten ( $p \leq 0,0001$ ). So überlebten, beim paarweisen Vergleich nach dem Log-rank-Test, Patienten mit einem Mamma-Ca ( $n=39$ ) signifikant länger als Patienten mit einem Nierenzell-Ca ( $p=0,01$ ), Prostata-Ca ( $p=0,008$ ), Bronchial-Ca ( $p \leq 0,0001$ ), GIT- Tumore ( $p \leq 0,0001$ ), Harnblasen-Ca ( $p \leq 0,0001$ ), CUP ( $p \leq 0,0001$ ) und Sonstige Tumoren ( $p=0,001$ ).

### Therapie

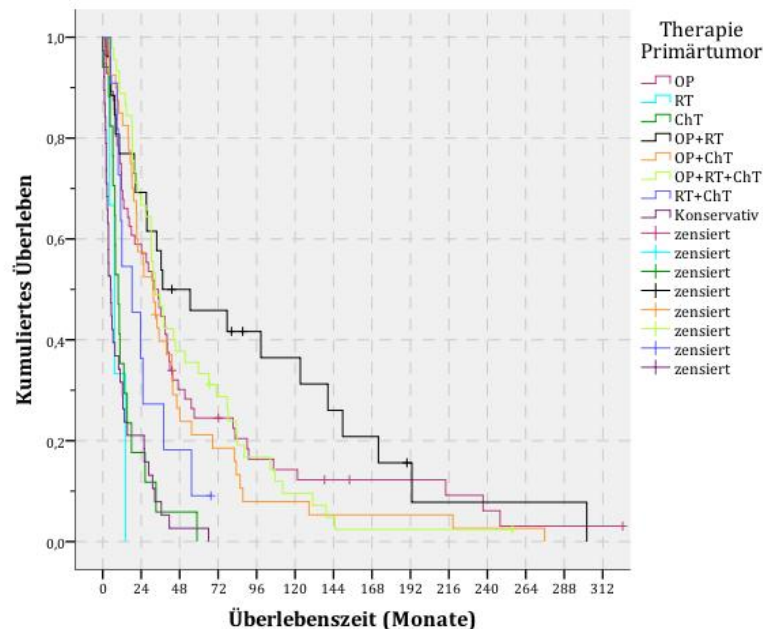
Fast 24% der Patienten ( $n=56$ ) erhielten als Primärtumorthherapie eine OP. Eine OP, Bestrahlungs- und Chemotherapie bekamen 19% ( $n=45$ ). Die konservative Behandlung des Primärtumors fand bei 16% statt ( $n=38$ ). Gründe dafür waren ein schlechter Allgemeinzustand, eine Ablehnung des Patienten oder gar Inoperabilität des Tumors. Patienten die eine OP erhielten wiesen deutlich längere mediane ÜZ auf. So zeigten Patienten mit OP und Bestrahlung die längste mediane ÜZ auf (37,4 Monate). Die kürzste mediane ÜZ (4,9 Monate) fand sich dagegen bei konservativer Therapie des Primärtumors (**Tab. 8**).

**Tab. 8** Häufigkeiten von Therapiemethoden und deren ÜZ bei Behandlung des Primarius

Therapieart	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
OP	56 (23,7)	60,4±11,0	1,5-324,5	32,4	<b><math>\leq 0,0001</math></b>
RT	3 (1,3)	8,6±2,9	4,3-14,1	7,3	
ChT	17 (7,2)	14,1±3,4	0-58,8	9,7	
OP + RT	26 (11,0)	89,1±18,8	2,8-302,0	37,4	
OP + ChT	40 (16,9)	47,3±9,0	3,7-275,7	31,2	
OP + RT + ChT	45 (19,1)	54,3±7,4	5,8-255,7	32,9	
RT + ChT	11 (4,7)	24,9±5,9	4,8-67,5	18,3	
Konservativ	38 (16,1)	11,5±2,4	0-66,0	4,9	
Gesamt	236 (100)	46,8±4,3	0-324,5	24,2	

n: Anzahl ( $n=236$ ); OP: Operation; ChT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie/Bestrahlung; Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

Die jeweilige durchgeführte Therapieoption in der Behandlung des Primärtumors zeigte statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Überlebenszeit ( $p \leq 0,0001$ ). Nach 48 Monaten lebten noch  $50 \pm 10\%$  der Patienten mit einer OP und Radiotherapie, hingegen bei Patienten die bspw. nur eine OP erhielten noch  $30 \pm 6\%$  lebten (**Abb. 6**).



**Abb. 6** Darstellung der Therapiemethoden des Primärtumors und deren Überlebenszeiten

### 5.1.3 Frankel-Score der Gesamtpatientengruppe

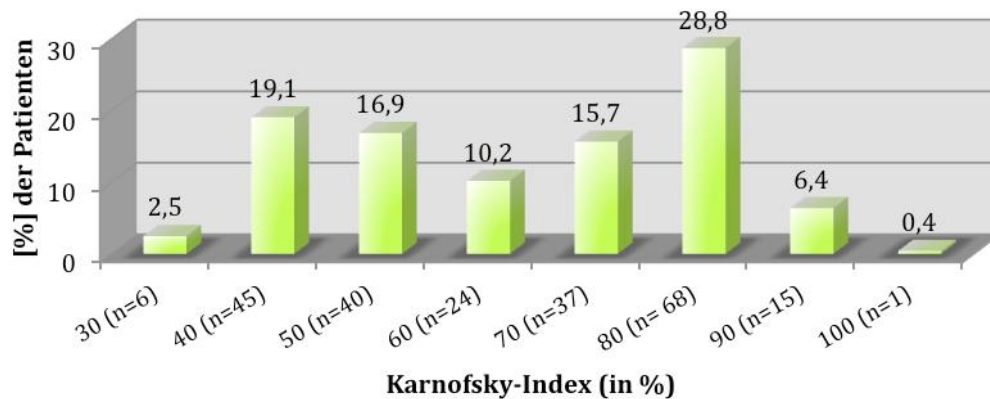
Von 38,6% ( $n=91$ ) der neurologisch unauffälligen Patienten (Frankel Grad E) wurden 78% operativ und 22% konservativ versorgt. Patienten mit einem Frankel Grad C und D wurden dagegen zu 90% operiert, während nur 10% konservativ behandelt wurden. Umgekehrte Verteilungen zeigten sich bei Patienten mit einem kompletten Querschnitt (Frankel Grad A), bei denen nur 38,5% operativ und 61,5% konservativ versorgt wurden (**Tab. 9**).

**Tab. 9** Frankel-Score der Gesamtpatientengruppe, anhand der Therapieentscheidung ( $n=236$ )

Postoperative Grad nach Frankel	Operation		
	Ja	Nein	Gesamt [%]
<b>A</b> Kompletter Querschnitt [%]	5 (38,5)	8 (61,5)	13 (100)
<b>B</b> Keine M, Restsensibilität [%]	1 (100)	-	1 (100)
<b>C</b> Inkompletter QS, KG<3 [%]	45 (90)	5 (10)	50 (100)
<b>D</b> Inkompletter QS KG>3 [%]	73 (90)	8 (10)	81 (100)
<b>E</b> Kein neurologisches Defizit [%]	71 (78)	20 (22)	91 (100)
Gesamt [%]	195 (82,6)	41 (17,4)	236 (100)

### 5.1.4 Karnofsky-Index (KPS) der Gesamtpatientengruppe

51 Fälle (21,6%) konnten einem KPS von 10-40% zugeordnet werden, wobei zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme kein Wert unter 30% erreicht wurde. Weitere 101 Fälle (42,8%) erreichten einen KPS von 50-70% und stellten die größte Gruppe dar. Bei den 84 (35,6%) noch verbleibenden Fällen lag ein KPS von 80-100% vor (*Abb. 7*).



**Abb. 7** Häufigkeitsverteilung des Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (n=236)

#### Unterteilung nach Primärtumorentität

Von 43 Patienten mit einem Nierenzell-Ca zeigten 20 Fälle (46,5%) einen KPS von 80-100% und lediglich 4 Fälle (9,3%) einen KPS von 10-40%. Beim Mamma-Ca hingegen zeigte der größte Teil der Gruppe einen KPS von 50-70% (n=19; 48,7%) zum Aufnahmezeitpunkt. Patienten mit einem Prostata-Ca wiesen dagegen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zu fast 50% (n=13; 46,4%) einen schlechten KPS von 10-40% auf und nur fünf der 28 Patienten hatten einen KPS von 80-100%. Die Verteilungsspektren der anderen Tumoren sind in **Tab. 10** dargestellt. Die Verteilungsunterschiede der Karnofsky-Index-Gruppen innerhalb der verschiedenen Primärtumoren waren statistisch nicht signifikant (p=0,080).

**Tab. 10** KPS der Gesamtpatientengruppe unterteilt nach Primärtumorentität

Primärtumor	Karnofsky-Index (KPS in %)			Gesamt (%)
	10-40 (% von *)	50-70 (% von *)	80-100 (% von *)	
Nierenzell-Ca	4 (9,3)	19 (44,2)	20 (46,5)	43 (100)
Mamma-Ca	6 (15,4)	19 (48,7)	14 (35,9)	39 (100)
Bronchial-Ca	10 (34,5)	12 (41,4)	7 (24,1)	29 (100)
Prostata-Ca	13 (46,4)	10 (35,7)	5 (17,9)	28 (100)
Rektum-Ca	2 (14,3)	10 (71,4)	2 (14,3)	14 (100)
CUP	3 (23,1)	6 (46,2)	4 (30,8)	13 (100)
GIT-Tumor	2 (18,2)	5 (45,5)	4 (36,4)	11 (100)
Ovarial-Ca	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	8 (100)
Harnblasen-Ca	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	8 (100)

\* Prozentsatz vom jeweiligen Primärtumor

**Tab. 10** (Fortsetzung)

Primärtumor	Karnofsky-Index (KPS in %)			Gesamt (%)
	10-40 (% von *)	50-70 (% von *)	80-100 (% von *)	
Sarkome	-	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)
Hoden-Ca	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	5 (100)
Lymphome	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	5 (100)
Schilddrüsen-Ca	-	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
Malignes Melanom	-	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
Sonstige	4 (20,0)	9 (45,0)	7 (35,0)	20 (100)
Gesamtgruppe	51 (21,6)	101 (42,8)	84 (35,6)	236 (100)

\* Prozentsatz vom jeweiligen Primärtumor

### Therapiegruppen

Beim Vergleich der Operationsgruppe und der nicht-operativ behandelten Gruppe zeigte sich, dass in beiden Gruppen über 30% einen KPS von 80-100% zum Entlassungs- bzw. Verlegungszeitpunkt aufwiesen. 14% (n=28) der operierten Patienten zeigten einen KPS von 0-40% auf, in Gegenüberstellung zu 34% (n=14) der Patienten, die nicht-operativ behandelt werden konnten. Die Differenz zwischen den beiden KPS  $\leq 40\%$  beträgt 20% (**Tab. 11**).

**Tab. 11** Karnofsky-Index unterteilt in zwei Gruppen: Operations- und nichtoperative Gruppe

KPS postoperativ	Operationsgruppe			Nichtoperative Gruppe		
	Anzahl n	[%]n=195	Gesamt (%)	Anzahl n	[%]n=41	Gesamt (%)
0%	1	0,5	28 (14,3)	-	-	14 (34,1)
20%	2	1,0		1	2,4	
30%	6	3,1		3	7,3	
40%	19	9,7	91 (46,7)	10	24,4	13 (31,8)
50%	32	16,4		4	9,8	
60%	23	11,8		4	9,8	
70%	36	18,5	76 (39,0)	5	12,2	14 (34,1)
80%	42	21,5		13	31,7	
90%	33	16,9		1	2,4	
100%	1	0,5		-	-	
Gesamt	195	100	195 (100)	41	100	41 (100)

### 5.1.5 Strahlentherapie

Eine Radiotherapie wurde bei insgesamt 177 der 236 Fälle (75,0%) durchgeführt. Davon fielen 84% (n=148) auf die Operationsgruppe und 16% (n=29) auf die nichtoperative Gruppe. Fast 20% (n=29) der bestrahlten Patienten waren Patienten mit einem operierten, spinal metastasierenden Nierenzell-Ca. Auch unter den operierten, nicht bestrahlten Fällen, wies das Nierenzell-Ca die größte Gruppe auf (n=9; 19,1%). Insgesamt zeigt sich, dass zwischen 60% und 100% der Patienten, mit spinal metastasierten und operierten Primärtumor, bestrahlt

wurden. Lediglich das Hodenkarzinom stellt eine Ausnahme dar, bei dem nur 20% (n=1) der Patienten bestrahlt wurden. 76% (148 von 195) der operierten Patienten wurden bestrahlt. Bei den nichtoperativ behandelten Patienten wurden am häufigsten Patienten mit einem spinal metastasierenden Mamma-Ca bestrahlt (n=11; 37,9%). In dieser Gruppe wurden summarisch 71% (29 der 41) bestrahlt (**Tab. 12**). Zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede (p=0,061).

**Tab. 12** Primärtumoren unterteilt in zwei Gruppen und der Anwendung von einer Radiotherapie

Primärtumor	Operationsgruppe (n=195)			Nichtoperative Gruppe (n=41)		
	Radiotherapie			Radiotherapie		
	Ja n [%]	Nein n [%]	Gesamt n [%]	Ja n [%]	Nein n [%]	Gesamt n [%]
Nierenzell-Ca	29 (19,6)	9 (19,1)	38 (19,5)	4 (13,8)	1 (8,3)	5 (12,2)
Mamma-Ca	22 (14,9)	4 (8,5)	26 (13,3)	11 (37,9)	2 (16,7)	13 (31,7)
Bronchial-Ca	18 (12,2)	7 (14,9)	25 (12,8)	3 (10,3)	1 (8,3)	4 (9,8)
Prostata-Ca	20 (13,5)	3 (6,4)	23 (11,8)	3 (10,3)	2 (16,7)	5 (12,2)
Rektum-Ca	11 (7,5)	2 (4,3)	13 (6,7)	-	1 (8,3)	1 (2,4)
Ovarial-Ca	3 (2,0)	4 (8,5)	7 (3,6)	-	1 (8,3)	1 (2,4)
GIT-Tumor	7 (4,7)	3 (6,4)	10 (5,1)	-	1 (8,3)	1 (2,4)
Hoden-Ca	1 (0,7)	4 (8,5)	5 (2,6)	-	-	-
Harnblasen-Ca	4 (2,7)	-	4 (2,1)	3 (10,3)	1 (8,3)	4 (9,8)
CUP	10 (6,8)	1 (2,1)	11 (5,6)	2 (6,9)	-	2 (4,9)
Sarkome	3 (2,0)	2 (4,3)	5 (2,6)	2 (6,9)	-	2 (4,9)
Lymphome	3 (2,0)	2 (4,3)	5 (2,6)	-	-	-
Sonstige	17 (11,5)	6 (12,8)	23 (11,8)	1 (3,4)	2 (16,7)	3 (7,3)
Gesamt [%]	148 (100)	47 (100)	195 (100)	29 (100)	12 (100)	41 (100)

### 5.1.6 Überlebenszeit

In 195 der 236 Fälle (82,6%) wurde eine Operation durchgeführt. Die mediane ÜZ der Patienten lag bei 5,4 Monaten. Die Patienten (n=41), die keine OP erhielten, wiesen eine mediane ÜZ von nur 2,6 Monaten auf (**Tab. 13**). Patienten die operativ behandelt wurden zeigten eine statistisch signifikante höhere Überlebensrate als Patienten ohne operative Maßnahmen (p=0,038). So lebten bspw. nach 12 Monaten 31±3% der Patienten die operiert wurden und noch 22±7% der nichtoperierten Patienten.

**Tab. 13** Überlebenszeiten der operierten und konservativ behandelten Patienten (n=236)

Metastasen-operation	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Ja	195 (82,6)	19,1±2,9	0-185	5,4	<b>0,038</b>
Nein	41 (17,4)	9,8±2,4	0-77,5	2,6	
Gesamt [%]	236 (100)	17,2±2,4	0-185	4,9	

n: Anzahl (n=236); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.1.7 Spinale Metastasen

#### Lokalisation

Am häufigsten, mit 69 von 236 Fällen (29,2%), waren die Metastasen in der BWS lokalisiert, gefolgt von 20 Fällen (8,5%) im Bereich der LWS. Dann folgten 16 Fälle (6,8%) im Bereich der HWS und zwei Fälle (0,85%) im Bereich der SWS. 54,7% (n=129) der Patienten wiesen Metastasen in mindestens zwei Wirbelsäulenabschnitten auf. Bei 28,8% (n=68) waren zwei Abschnitte der Wirbelsäule und in 12,8% (n=30) drei Wirbelsäulenabschnitte betroffen. Spinale Metastasen mit multiplen Befall aller Wirbelsäulenabschnitte traten in 13,1% (n=31) auf. Bei Ihnen lag die mediane ÜZ bei nur 3,9 Monaten. In sechs von 13 noch lebenden Patienten, zum Zeitpunkt der Zensur (13. August 2010), bestanden solitäre Metastasen der BWS. Hinsichtlich den Lokalisationsorten der spinalen Metastasen zeigte sich keine statistische Signifikanz ( $p=0,573$ ) in Bezug auf die Überlebensraten (**Tab. 14**).

**Tab. 14.** Häufigkeitsverteilung der Lokalisation aller diagnostizierten Wirbelsäulenmetastasen

Lokalisation WS-Metastasen	n [%]	Lebend [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
HWS	16 (6,8)	0 (0)	4,6±1,3	0,2-16,4	2,6	0,573
BWS	69 (29,2)	6 (2,5)	23,6±5,9	0-185,0	4,5	
LWS	20 (8,5)	2 (0,85)	12,5±3,4	0,7-45,2	6,9	
SWS	2 (0,85)	0 (0)	7,9±2,3	5,6-10,2	5,7	
HWS+BWS	17 (7,2)	1 (0,4)	9,9±2,9	0,8-36,2	4,7	
HWS+LWS	2 (0,85)	0 (0)	18,3±11,2	7,1-29,5	7,1	
BWS+LWS	34 (14,4)	2 (0,85)	17,7±6,5	0,4-179,7	5,4	
BWS+SWS	2 (0,85)	0 (0)	4,2±2,2	2,0-6,4	2,0	
LWS+SWS	13 (5,5)	1 (0,4)	16,8±5,4	1,2-72,1	4,8	
HWS+BWS+LWS	17 (7,2)	1 (0,4)	16,3±6,3	0,3-82,1	5,7	
HWS+LWS+SWS	2 (0,85)	0 (0)	14,0±11,3	2,6-25,3	2,6	
BWS+LWS+SWS	11 (4,7)	0 (0)	10,8±3,4	0,3-34,9	5,6	
Alle 4 Segmente	31 (13,1)	0 (0)	10,8±2,8	0-59,7	3,6	
Gesamt	236 (100)	13	17,1±2,4	0-185	4,9	

WS-Metastasen: Wirbelsäulenmetastasen; n: Anzahl (n=236); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

#### Therapie

Unter den verschiedenen Therapiemethoden fand sich am häufigsten mit 51,7% (n=122) eine Kombination aus Operation und Bestrahlung (**Tab. 15**). Danach folgte mit 17,4% (n=41) eine alleinige Operation. In 25 Fällen (10,6%) fand eine Operation mit zusätzlicher Anwendung einer Bestrahlungs- und Chemotherapie statt. Lediglich bei 5,1% (n=12) wurden rein konservative Maßnahmen angewendet. Betrachtet man die Überlebenszeiten, so fanden sich



die längsten medianen ÜZ (13,7 Monate) bei Patienten mit einer Kombination aus OP, Bestrahlungs- und Chemotherapie. Die kürzesten medianen ÜZ (1,8 Monate) wiesen dagegen Patienten mit rein konservativer Behandlung auf. Es zeigen sich bezogen auf die ÜZ der Patienten statistisch signifikante Unterschiede in der Anwendung verschiedener Therapiemöglichkeiten ( $p=0,001$ ).

**Tab. 15** Häufigkeiten von Therapiemethoden und deren ÜZ bei Behandlung der Metastasen

Therapieart	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
OP	41 (17,4)	13,9±4,0	1,0-103	4,8	<b>0,001</b>
RT	22 (9,3)	11,5±4,1	0,1-77,5	2,7	
OP + RT	122 (51,7)	14,3±2,3	0-133	4,8	
OP + ChT	7 (3,0)	81,8±33,8	1,0-185	7,8	
OP + RT + ChT	25 (10,6)	19,8±4,5	0,6-82,1	13,7	
RT + ChT	7 (3,0)	15,3±4,2	0,3-34,9	11,2	
Konservativ	12 (5,1)	3,5±1,7	0-21,8	1,8	
Gesamt	236 (100)	17,2±2,4	0-185	4,9	

OP: Operation; ChT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie/Bestrahlung; n: Anzahl (n=236); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.1.8 Begleiterkrankungen

Bei 37,7% (n=89) fand sich eine arterielle Hypertonie zusätzlich zu den spinalen Metastasen, gefolgt von 22,5% (n=53) mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und 16,1% (n=38) mit einem Diabetes mellitus. Bei diesen drei Erkrankungen zeigte sich keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Überleben. In 6,8% (n=16) lag eine Hyperthyreose vor. Diese Patienten zeigten eine mediane ÜZ von 3,9 Monaten. Der Einfluss einer Hyperthyreose auf das Überleben erwies sich hierbei als grenzwertig signifikant ( $p=0,047$ ) (**Tab. 16**).

**Tab. 16** Übersicht von Begleiterkrankungen und deren Überlebenszeiten (n=236)

Allgemeinerkrankungen		n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Arterielle Hypertonie	Ja	89 (37,7)	17,7±3,2	0,2-133	5,0	0,238
	Nein	147 (62,3)	15,4±2,9	0-185	4,9	
KHK	Ja	53 (22,5)	13,2±2,9	0-90,5	3,6	0,602
	Nein	183 (77,5)	18,0±2,9	0-185	5,0	
Diabetes mellitus	Ja	38 (16,1)	9,2±1,6	0,5-39,5	4,7	0,337
	Nein	198 (83,9)	18,3±2,8	0-185	5,0	
Hyperthyreose	Ja	16 (6,8)	5,1±1,1	1,2-18,4	3,9	<b>0,047</b>
	Nein	220 (93,2)	17,9±2,6	0-185	5,0	

n: Anzahl (n=236); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)



## 5.2 Operativ behandeltes Patientenkollektiv

### 5.2.1 Überlebenszeiten der operativ behandelten Patientengruppe

Der postoperative Zustand konnte bis zum Datum der Zensur (13. August 2010) bei allen 195 operierten Patienten erhoben werden. 182 (93,3%) Patienten waren bis dahin verstorben. Die 13 lebenden Patienten wurden zensiert. Die mittlere Überlebenszeit (ÜZ) nach Diagnosestellung des Primärtumors betrug  $45,7 \pm 4,9$  Monate im Patientenkollektiv (Spanne: 0-324,5 Monate; Median 23,8 Monate). Die mediane ÜZ der OP-Gruppe, nach Diagnose der spinalen Metastasen, lag bei 10,2 Monaten (Spanne: 0-185 Monate; mittlere ÜZ  $22,8 \pm 2,9$ ). Die postoperative ÜZ der Studiengruppe, lag bei median 5,4 Monaten (Spanne: 0-185 Monate; mittlere ÜZ  $19,1 \pm 2,9$  Monate). Das mittlere Durchschnittsalter beträgt zum Operationszeitpunkt  $58,9 \pm 0,9$  Jahre (Spanne: 8,7-83,1 Jahre; Median 61,6 Monate).

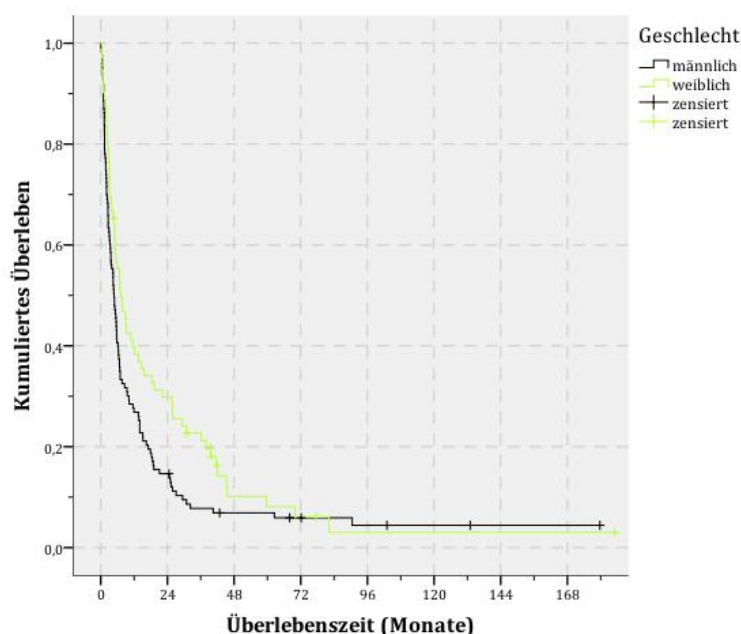
#### Überlebenszeit unterteilt nach Geschlecht

Die postoperative mediane ÜZ betrug 4,8 Monate bei den Männern (n=123) und 6,9 Monate bei den Frauen (n=72) (**Tab. 17**). Das Geschlecht zeigte in der statistischen Analyse einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben der Patienten ( $p=0,036$ ).  $29 \pm 5\%$  der Frauen und  $15 \pm 3\%$  der Männer lebten 24 Monate nach der OP (**Abb. 8**).

**Tab. 17** Patientengruppe (n=195) unterteilt nach Geschlecht mit postoperativen Überlebenszeiten

Geschlecht	n [%]	Mittlere ÜZ $\pm$ s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Männlich	123 (63,1)	$16,8 \pm 3,5$	0-179,7	4,8	<b>0,036</b>
Weiblich	72 (36,9)	$21,8 \pm 4,6$	0,2-185	6,9	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)



**Abb. 8** Kaplan-Meier-Kurven mit Überlebenswahrscheinlichkeiten unterteilt nach dem Geschlecht

Überlebenszeit unterteilt nach Altersgruppen

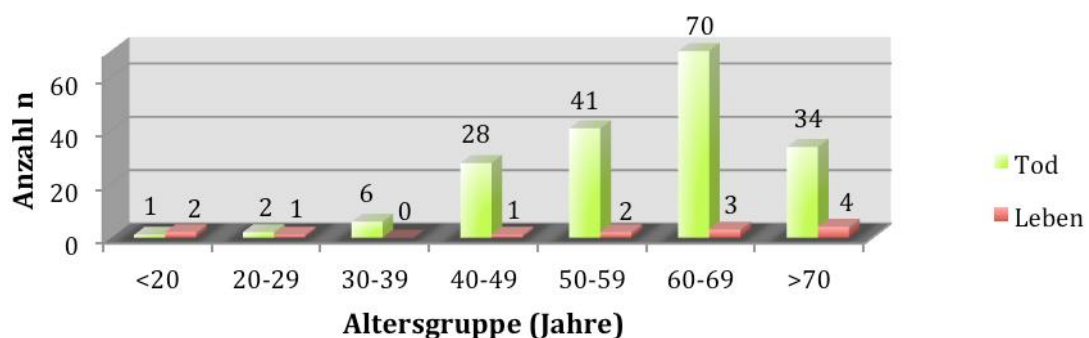
Die Patienten wurden zum Operationszeitpunkt in sieben Altersgruppen unterteilt (**Tab. 18**). Die Altersgruppe der 60-69-Jährigen (n=73) stellt die GröÖte dar, gefolgt von der Gruppe der 50-59-Jährigen (n=43). Danach folgen mit abnehmender Häufigkeit die Gruppen der über 70-Jährigen (n=38), die 40-49-Jährigen (n=29) sowie die unter 39-Jährigen (n=12). In der Altersgruppe der über 70-Jährigen fand sich die niedrigste mediane ÜZ, mit 3,5 Monaten. Die höchste mediane ÜZ lag in den Altersgruppen der 30 bis 39-Jährigen (10,1 Monate). Die Altersgruppenverteilung zeigte in der statistischen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben (p=0,537).

**Tab. 18** Altersgruppenverteilung der 195 Patienten zum Operationszeitpunkt und deren ÜZ

Altersgruppe	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
<20	3 (1,5)	52,9±20,2	3,5-77,5	-	0,537
20-29	3 (1,5)	63,6±49,6	0,6-185	5,2	
30-39	6 (3,1)	13,3±5,1	0,4-30,9	10,1	
40-49	29 (14,9)	18,1±6,5	0,5-179,7	4,8	
50-59	43 (22,1)	13,0±3,1	0,2-82,1	5,0	
60-69	73 (37,4)	16,5±3,2	0-133	6,7	
>70	38 (19,5)	13,0±3,3	0,7-68	3,5	
Gesamt [%]	195 (100)	19,1±2,9	0-185	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

In der **Abb. 9** sind in Form eines Säulendiagramms nochmals die Altersgruppen dargestellt, sowie deren Unterteilung nach dem Status Leben oder Tod. Man erkennt, dass 70 der 73 Patienten (95,9%) zwischen 60 und 69 Jahren zum Nachoperationszeitpunkt verstorben und nur noch drei (4,1%) von Ihnen am Leben waren. Insgesamt lebten zum Zeitpunkt des letztenmaligen Datenabgleichs noch 13 Patienten (6,7%).



**Abb. 9** Säulendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung beim Operationszeitpunkt und Status zum Nachoperationszeitpunkt

### Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und der Operation

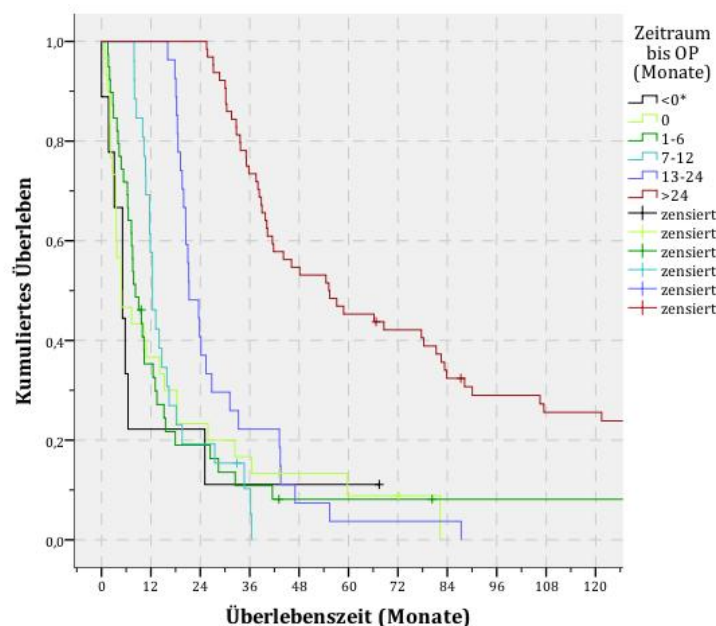
Patienten mit einem Zeitraum von über 24 Monaten, zwischen ED des Primärtumors und einer Operation spinaler Metastasen zeigten die längste mediane ÜZ (55,2 Monate) auf. Dagegen fand sich die kürzeste mediane ÜZ (4,8 Monate) bei Patienten, bei denen der Primärtumor und die Wirbelsäulenmetastasen gleichzeitig entdeckt wurden (**Tab. 19**).

**Tab. 19** Zeitraum zwischen ED Primärtumor und der Operation spinaler Metastasen (n=195)

Zeitraum ED bis OP (Monate)	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
<0*	9 (4,6)	13,3±6,8	0-67,5	5,1	<b>&lt;0,0001</b>
0	30 (15,4)	17,8±4,6	0,8-82,2	4,8	
1-6	39 (20,0)	21,0±5,9	1,5-138,4	8,2	
7-12	26 (13,3)	16,5±1,8	7,9-36,4	12,4	
12-24	27 (13,8)	28,8±3,0	16,1-87,4	21,3	
>24	64 (32,8)	91,3±19,4	25,6-324,5	55,2	
Gesamt [%]	195 (100)	45,7±4,9	0-324,5	23,8	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate); ED: Erstdiagnose; \* Metastasen vor ED Primärtumor behandelt

Eine statistische Signifikanz ( $p \leq 0,0001$ ) auf das Überleben, zeigt der Zeitraum von ED des Primärtumors bis zum Moment der operativen Behandlung spinaler Metastasen. Patienten bei denen der Primärtumor über 24 Monate bekannt war (n=64) und nun neu aufgetretene spinale Metastasen operativ behandelt werden mussten, lebten signifikant länger als Patienten, bei denen Primärtumor und spinale Metastasen gleichzeitig entdeckt wurden (n=30) (**Abb. 10**).



**Abb. 10** Kaplan-Meier-Kurven mit ÜZ in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen ED des Primärtumors und der Operation der spinalen Metastasen (n=195)

### 5.2.2 Primärtumorentität

In Hinsicht auf die Primärtumorentität war das Nierenzell-Ca der häufigste an der Wirbelsäule metastasierende Primarius mit 38 Fällen (19,5%), gefolgt von 26 Fällen (13,3%) mit einem metastasierenden Mamma-Ca. Dann folgten abnehmend das Bronchial-Ca (n=25), Prostata-Ca (n=23), Rektum-Ca (n=13), unbekannter Primärtumor (CUP; n=11), Tumore des Gastrointestinaltrakts (GIT-Tumor; n=10), Ovarial-Ca (n=7), Hoden-Ca (n=5), Sarkom (n=5), Lymphom (n=5), Harnblasen-Ca (n=4). Die übrigen Entitäten wiesen Häufigkeiten unter vier auf und wurden der Gruppe Sonstige (n=23) zugeordnet. Beim Vergleich der medianen ÜZ zwischen den Primärtumoren offenbarten sich deutliche Differenzen. So wiesen Patienten mit einem Lymphom oder Mamma-Ca die längsten medianen ÜZ auf (25,7 bzw. 18,4 Monate). Die kürzesten medianen ÜZ traten bei Patienten mit operativ behandelten spinalen Metastasen bei Harnblasen-Ca (1,3 Monate) oder Tumoren des GITs (3,7 Monate) auf (**Tab. 20**).

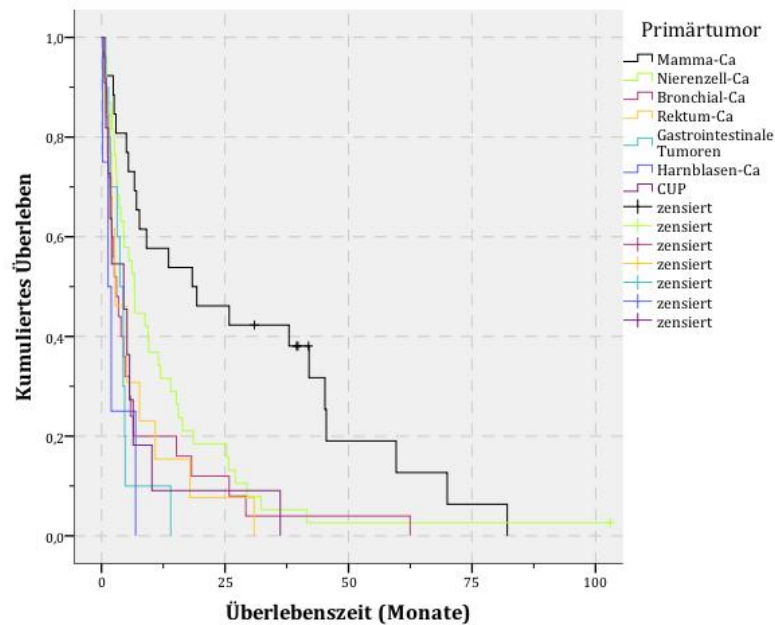
**Tab. 20** Postoperative ÜZ der Patienten unterteilt nach deren Primärtumorentität (n=195)

Primärtumor	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Nierenzell-Ca	38 (19,5)	12,8±2,9	0,5-103	6,7	≤0,0001
Mamma-Ca	26 (13,3)	28,4±5,4	0,5-82,1	18,4	
Bronchial-Ca	25 (12,8)	8,3±2,7	0,4-62,5	3,0	
Prostata-Ca	23 (11,8)	18,7±7,6	0-133	5,6	
Rektum-Ca	13 (6,7)	6,9±2,4	0,2-30,9	2,8	
CUP	11 (5,6)	6,8±3,1	0,6-36,2	4,5	
GIT-Tumor	10 (5,1)	4,3±1,2	0,9-14,0	3,7	
Ovarial-Ca	7 (3,6)	11,0±5,1	0,7-39,6	6,9	
Hoden-Ca	5 (2,6)	78,0±37,3	1,3-179,7	18,9	
Sarkome	5 (2,6)	27,5±16,2	2,7-90,5	17,1	
Lymphome	5 (2,6)	82,5±37,5	3,3-185	25,7	
Harnblasen-Ca	4 (2,1)	2,6±1,5	0,3-6,9	1,3	
Sonstige	23 (11,8)	13,8±4,4	0,6-77,5	3,8	
Gesamt	195 (100)	19,1±2,9	0-185	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

Bei Betrachtung der Entität, des in die Wirbelsäule metastasierenden Primärtumors, zeigte sich im Gesamtkollektiv eine hohe prognostische Relevanz auf das postoperative Überleben ( $p \leq 0,0001$ ). Beim paarweisen Vergleich der Primärtumore mit dem Log-rank-Test, zeigten Patienten mit einem Mamma-Ca signifikant längere ÜZ im Vergleich zu Patienten mit metastasiertem Nierenzell-Ca ( $p=0,008$ ), Bronchial-Ca ( $p \leq 0,0001$ ), Rektum-Ca ( $p=0,001$ ), Ovarial-Ca ( $p=0,04$ ), Harnblasen-Ca ( $p \leq 0,0001$ ), Tumoren des GITs ( $p \leq 0,0001$ ), Sonstige ( $p=0,036$ ) oder Tumore unbekanntem Primus (CUP;  $p=0,001$ ). Die Überlebenskurve der

Patienten mit einem Mamma-Ca liegt deutlich über denen der Anderen. Nach 24 Monaten lebten  $46\pm 10\%$  der Patienten mit einem spinal metastasierten Mamma-Ca, hingegen bspw. nur  $18\pm 6\%$  mit einem Nierenzell-Ca und  $12\pm 7\%$  mit einem Bronchial-Ca lebten (**Abb. 11**).



**Abb. 11** Kaplan-Meier-Kurven einzelner Primärtumoren im Vergleich zum Mammakarzinom

### 5.2.3 Operationsindikation

Bei 82,6% (195 von 236) wurde die Indikation für eine OP gestellt, worunter mit 36,9% (n=72) am häufigsten eine kombinierte Symptomatik aus inkompletten Querschnittssyndrom (Frankel Grad B-D) und Schmerzen auftrat. Mit 26,2% folgten Schmerzen mit drohender Instabilität metastatisch destrukturierter Wirbelkörper. Eine frische pathologische Fraktur wurde in 8,7% diagnostiziert, die wegen drohenden Querschnitts schnellst möglich operativ versorgt werden musste. Weitere OP-Indikationen stellt **Tab. 21** dar.

**Tab. 21** Häufigkeitsverteilung der Operationsgründe

Operationsgrund	Anzahl n	[%] n=195
Inkompletter Querschnitt mit Schmerzen	72	36,9
Wirbelkörperdestruktion mit Schmerzen	51	26,2
frische pathologische Fraktur (drohender Querschnitt)	17	8,7
Dekompression im Sinne Tumorreduktion (Schmerzen)	14	7,2
Lumboischialgien und neue Paresen	13	6,7
Solitäre Metastase	13	6,7
Querschnitt komplett	6	3,1
Gangunsicherheit und zunehmende Schmerzen	4	2,1
Biopsie / Diagnosesicherung	4	2,1
Gesamt	195	100

### 5.2.4 Operationsverfahren

Bezogen auf dem Resektionsverfahren zeigte sich, dass in 156 von 195 Fällen (80%) eine Debulking-Operation durchgeführt wurde, bei der man durch Teilabtragung Metastasengewebe resezierte, um eine drohende Neurologie zu verhindern bzw. eine bestehende neurologische Symptomatik zu verbessern. Nur in 33 Fällen (17%) wurde eine En-bloc-Resektion (Entfernung im Ganzen) angestrebt. Bei weiteren sechs Patienten (3%) führte man lediglich eine Stabilisierung des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts durch. Patienten mit einer Debulking-Operation überlebten median 5,0 Monate (mittlere ÜZ  $18,5 \pm 3,2$  Monate; Spanne: 0-185,0 Monate), wo hingegen Patienten mit einer En-bloc-Resektion median 6,7 Monate überlebten (mittlere ÜZ  $14,6 \pm 3,6$  Monate; Spanne: 0,2-70,0 Monate). Es zeigte sich kein prognostisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die ÜZ ( $p=0,377$ ).

Eine reine Dekompressionsoperation erhielten nahezu 50% ( $n=97$ ) der Patienten, bei der auf eine zusätzliche Spondylodese verzichtet wurde. Dazu zählten vorwiegend Patienten mit erhaltener Stabilität der Wirbelsäule bzw. ohne bisherige pathologische Fraktur. Im Vordergrund stand hierbei die Entlastung des Rückenmarks, um bestehende neurologische Ausfälle zu verbessern, bzw. deren Verschlechterung zu verhindern. In 48,2% ( $n=97$ ) unterzogen sich die Patienten einer Dekompression mit Spondylodese, worunter der Zugang in 55,3% ( $n=52$ ) dorsal, in 23,4% ( $n=22$ ) ventral und in 21,3% ( $n=20$ ) dorsoventral durchgeführt wurde. Bei 2,1% ( $n=4$ ) fand eine reine Probebiopsie zur Diagnosesicherung statt. In Bezug auf die Überlebensraten konnten kein signifikanter Unterschied zwischen dorsalen, ventralen oder dorsoventralen Zugang gefunden werden ( $p=0,194$ ) (**Tab. 22**).

**Tab. 22** Operationsverfahren und Lokalisationshöhe an der WS ( $n=195$ )

Operation	Operations- / Stabilisierungshöhe				
	HWS n [%]	BWS n [%]	LWS n [%]	SWS n [%]	Gesamt [%]
<b>Dekompression + Spondylodese</b>					
Dorsal	6 (3,1)	23 (11,8)	23 (11,8)	-	52 (26,6)
Ventral/transthorakal	19 (9,7)	3 (1,5)	-	-	22 (11,3)
Dorsoventral	5 (2,6)	8 (4,1)	7 (3,6)	-	20 (10,3)
<b>Reine Dekompression</b>					
Dorsal	5 (2,6)	69 (35,4)	19 (9,7)	4 (2,1)	97 (49,7)
<b>Probebiopsie</b>	-	3 (1,5)	1 (0,5)	-	4 (2,1)
<b>Gesamt [%]</b>	35 (17,9)	106 (54,4)	50 (25,6)	4 (2,1)	195 (100)

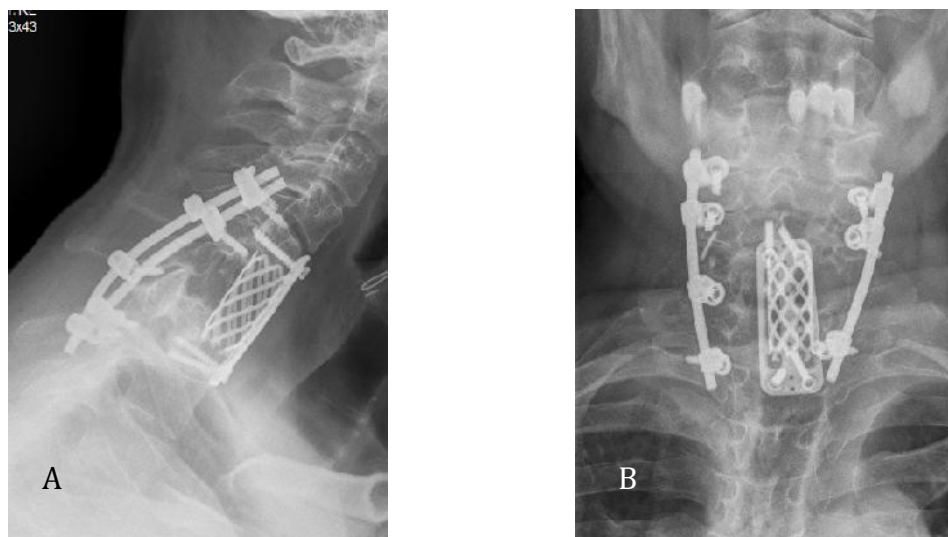
Eine weitere Untergliederung der Operationsmethoden, anhand der Lokalisationshöhen stellt die **Tab. 23 (S. 49)** übersichtlich dar. Patienten die eine Dekompression mit dorsaler Stabilisierung erhalten hatten ( $n=52$ ), waren jeweils in 44,2% ( $n=23$ ) an der BWS oder LWS



operiert wurden und nur in 11,5% (n=6) an der HWS. Über einen ventralen/ transthorakalen Zugang wurde der Eingriff bei 11,3% (n=22) durchgeführt, worunter in 86,4% (n=19) die HWS und in 13,6% (n=3) die BWS behandelt wurde. Dabei räumte man den befallenen Wirbelkörper mit den benachbarten Bandscheiben aus. Der entstandene Defekt wurde durch einen Titanspreizkörper gedeckt.

Ein dorsoventraler Eingriff mit Stabilisierung wurde bei 10,3% (n=20) angewendet und am häufigsten in der BWS (40%; n=8). In drei Fällen (15%) konnte die OP einzeitig, über einen dorsolateralen Zugang mit Laminektomie, Fixateur interne von dorsal mit Wirbelkörperersatz durchgeführt werden. In 75% der Fälle (n=15) erfolgte die Operation zweizeitig. Zunächst wurde eine Spinalkanaldekompensation (Laminektomie/ Hemilaminektomie) mit einer dorsalen Stabilisierung, mittels Fixateur interne, ausgeführt und in einer zweiten Intervention durch einen ventralen Wirbelkörperersatz, mit heterogenen Titanimplantaten, komplettiert (**Abb. 12**). Gegenüber den übrigen zwei Patienten zeigte sich ein Behandlungsbedarf in verschiedenen Wirbelsäulenhöhen. In einem Fall wurde die HWS von ventral mit einem Titanspreizkörper und einer Titanplatte versorgt und zum anderen in der LWS dekomprimiert. Der andere Patient erhielt in der ersten OP eine dorsale Dekompensation mit Stabilisierung (Fixateur interne) des betreffenden BWKs und in einem zweiten Eingriff an der HWS, einen Harms-Titankorb zur ventralen Stabilisierung des zervikothorakalen Übergangs.

71% (n=69) der reinen Dekompensionsoperationen fanden in der BWS statt. In 5,1% (n=10) fand eine „andere Operation“, wie z.B. eine Foraminotomie oder Vertebroplastie statt.



**Abb. 12** Natives Röntgenbild nach zweizeitigem Eingriff mit dorsaler Stabilisierung von HWK 5 auf BWK 1 mit Korpektomie und Implantation eines Harms-Korbes in Höhe HWK 7, sowie ventraler Verplattung im Sinne einer 360 Grad Fusion im seitlichen (A) und a.p.-Strahlengang (B) bei metastasierendem Nierenzell-Ca eines 68-jährigen Patienten

**Tab. 23** Untergliederung der Operationsverfahren und deren Lokalisationshöhe an der WS (n=195)

		Operationshöhe									
Operationsart	HWS		BWS		LWS		LWS-SWS		Gesamt [%]		
	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]			
Dekompression + Spondylodese											
Dorsal											
Laminektomie	4	2,1	15	7,7	16	8,2	0	-	35	17,9	
Hemilaminektomie	0	-	1	0,5	2	1,0	0	-	3	1,5	
Laminektomie + Hemil.	0	-	5	2,6	1	0,5	0	-	6	3,1	
Andere OP	2	1,0	2	1,0	4	2,1	0	-	8	4,1	
Ventral											
Korpektomie	19	9,7	3	1,5	0	-	0	-	22	11,3	
Dorsoventral + Korpektomie											
Laminektomie	3	1,5	4	2,1	2	1,0	0	-	9	4,6	
Hemilaminektomie	1	0,5	1	0,5	0	-	0	-	2	1,0	
Laminektomie + Hemil.*	0	-	1	0,5	1	0,5	0	-	2	1,0	
Andere OP	0	-	2	1,0	3	1,5	0	-	5	2,6	
Dorsoventral ohne Korpektomie											
Laminektomie	1	0,5	0	-	1	0,5	0	-	2	1,0	
Reine Dekompression											
Dorsal											
Laminektomie	2	1,0	39	20,0	10	5,1	1	0,5	52	26,7	
Hemilaminektomie	0	-	5	2,6	4	2,1	1	0,5	10	5,2	
Beides	1	0,5	21	10,8	3	1,5	0	-	25	12,8	
Andere OP	2	1,0	4	2,1	2	1,0	2	1,0	10	5,1	
Reine Probebiopsie	0	-	3	1,5	1	0,5	0	-	4	2,1	
Gesamt [%]	35	17,9	106	54,4	50	25,6	4	2,1	195	100	

\*Hemil.: Hemilaminektomie

### 5.2.5 Höhenlokalisierung der therapielevanten Wirbelsäulenmetastasen

In 54% (n=106) der behandelten Metastasen waren in der BWS gelegen. 26% (n=50) in der LWS; 18% (n=35) in der HWS und 2% (n=4) in der SWS. Es fand sich kein prognostisch signifikanter Zusammenhang ( $p=0,848$ ) zwischen dem therapielevanten Wirbelsäulenabschnitt und dem Überleben (**Tab. 24 und Abb. 13**).

**Tab. 24** Lokalisationshöhe der operierten Wirbelsäulenmetastasen

Primärtumor	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Zervikal (HWS)	35 (17,9)	14,1±3,9	0,2-82,1	5,7	<b>0,848</b>
Thorakal (BWS)	106 (54,4)	20,5±4,2	0,3-185,0	5,0	
Lumbal (LWS)	50 (25,6)	14,5±2,5	0-72,1	6,3	
Sakral (SWS)	4 (2,1)	14,9±6,2	1,3-30,9	10,2	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)





**Abb. 13** 79-jährige Patientin mit solitärer LWK 2 Metastase bei metastasierendem Mamma-Ca, MRT- Aufnahme in (A) T1- und (B) T2-Wichtung

### 5.2.6 Primärtumorentität und Lokalisationshöhe

Bezogen auf die Primärtumorentität war das Nierenzell-Ca an den Abschnitten der Wirbelsäule, von Zervikal bis Lumbal, der häufigste metastasierende Primarius und mit 38 Fällen (19,5 %) auch der häufigste ursächliche Primärtumor in der OP-Gruppe (n=195). Die **Tab. 25** stellt die sechs häufigsten Tumorentitäten, die Anzahl der Metastasen in den Wirbelsäulenabschnitten, deren mittlere und mediane ÜZ sowie die 1-, 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten (JÜR) dar. Resümierend waren 70,2% (n=137) der Metastasen auf diese sechs Tumorentitäten zurückzuführen. Dabei zeigten Patienten mit spinalen Metastasen bei Mamma-Ca die beste postoperative mediane ÜZ mit 18,4 Monaten. Patienten mit Metastasen bei Nierenzell-Ca oder Prostata-Ca überlebten median 6,7 und 5,6 Monate. Deutlich schlechtere mediane ÜZ zeigten Patienten mit Metastasen bei CUP (Median 4,5 Monate), Bronchial-Ca (Median 3,0 Monate) und Rektum-Ca (Median 2,8 Monate). Die höchsten 1-JÜR fanden sich beim Mamma-Ca mit 58±10%, gefolgt vom Nierenzell-Ca mit 32±8%. Die schlechtesten 1-JÜR fanden sich bei Patienten mit CUP (9±9%). Die 5-JÜR lagen bei 0-13%.

**Tab. 25** Angaben über Häufigkeiten, Überleben und Lokalisation bei den sechs numerisch häufigsten Entitäten (n≥10): Mamma-, Nierenzell-, Prostata-, Bronchial-, Rektumkarzinom und CUP-Syndrom

Entität	Kenngröße	Gesamt	Zervikal	Thorakal	Lumbal	Sakral
Nierenzell-Ca	Anzahl n	38	6	19	13	0
	Mediane ÜZ	6,7	6,7	5,5	12,0	-
	Spanne	0,5-103	1,0-16,4	0,5-103	1-32,3	-
	Mittlere ÜZ ± s	12,8±2,9	9,2±2,4	13,6±5,3	13,3±3,2	-
	1-JÜR (SE)	32 (±8)	33 (±19)	21 (±9%)	46 (±14)	-
	2-JÜR (SE)	18 (±6)	-	16 (±8)	31 (±13)	-
	5-JÜR (SE)	3 (±3)	-	5 (±5)	-	-

Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate); JÜR: Jahres-Überlebensrate (%); SE: Standardfehler (%); \* geringe Fallzahl, nicht aussagekräftig

Tab. 25 (Fortsetzung)

Entität	Kenngroße	Gesamt	Zervikal	Thorakal	Lumbal	Sakral
Mamma-Ca	Anzahl n	26	6	13	7	0
	Mediane ÜZ	18,4	13,6	19,3	9,1	-
	Spanne	0,5-82,1	0,5-82,1	0,8-70,0	5,0-45,2	-
	Mittlere ÜZ $\pm$ s	28,4 $\pm$ 5,4	38,9 $\pm$ 15,3	26,7 $\pm$ 7,3	22,8 $\pm$ 7,5	-
	1-JÜR (SE)	58 ( $\pm$ 10)	67 ( $\pm$ 19)	62 ( $\pm$ 14)	43 ( $\pm$ 19)	-
	2-JÜR (SE)	46 ( $\pm$ 10)	50 ( $\pm$ 20)	46 ( $\pm$ 14)	43 ( $\pm$ 19)	-
	5-JÜR (SE)	13 ( $\pm$ 8)	25 ( $\pm$ 20)	15 ( $\pm$ 13)	-	-
Bronchial-Ca	Anzahl n	25	6	14	4	1
	Mediane ÜZ	3,0	2,6	2,1	4,8	1,3
	Spanne	0,4-62,5	1,1-5,7	0,4-62,5	4,5-29,2	-
	Mittlere ÜZ $\pm$ s	8,3 $\pm$ 2,7	3 $\pm$ 0,6	9,4 $\pm$ 4,5	14,2 $\pm$ 6	1,3
	1-JÜR (SE)	20 ( $\pm$ 8)	-	21 ( $\pm$ 11)	50 ( $\pm$ 25)	-
	2-JÜR (SE)	12 ( $\pm$ 7)	-	14 ( $\pm$ 9)	25 ( $\pm$ 22)	-
	5-JÜR (SE)	4 ( $\pm$ 4)	-	7 ( $\pm$ 7)	-	-
Prostata-Ca	Anzahl n	23	3	13	7	0
	Mediane ÜZ	5,6	7,0	5,4	5,7	-
	Spanne	0-133	0,7-13,5	1,1-133	0-72,1	-
	Mittlere ÜZ $\pm$ s	18,7 $\pm$ 7,6	7,1 $\pm$ 3,7	16,8 $\pm$ 9,5	18,4 $\pm$ 9,6	-
	1-JÜR (SE)	26 ( $\pm$ 9)	33 ( $\pm$ 27)	23 ( $\pm$ 12)	29 ( $\pm$ 17)	-
	2-JÜR (SE)	17 ( $\pm$ 8)	-	15 ( $\pm$ 10)	29 ( $\pm$ 17)	-
	5-JÜR (SE)	9 ( $\pm$ 6)	-	8 ( $\pm$ 7)	14 ( $\pm$ 13)	-
Rektum-Ca	Anzahl n	13	2	7	3	1
	Mediane ÜZ	2,8	0,2	2,8	7,7	30,9
	Spanne	0,2-30,9	0,2-2,6	1,7-10,9	0,8-17,9	-
	Mittlere ÜZ $\pm$ s	6,9 $\pm$ 2,4	1,4 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 1,2	8,8 $\pm$ 5	30,9
	1-JÜR (SE)	15 ( $\pm$ 10)	-	-	33 ( $\pm$ 27)	100*
	2-JÜR (SE)	8 ( $\pm$ 7)	-	-	-	100 *
	5-JÜR (SE)	-	-	-	-	-
CUP-Syndrom	Anzahl n	11	3	6	1	1
	Mediane ÜZ	4,5	5,2	1,7	2,0	10,2
	Spanne	0,6-36,2	0,6-5,7	0,9-36,2	-	-
	Mittelwert $\pm$ s	6,8 $\pm$ 3,1	3,8 $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ 5,6	2,0	10,2
	1-JÜR (SE)	9 ( $\pm$ 9)	-	17 ( $\pm$ 15)	-	-
	2-JÜR (SE)	9 ( $\pm$ 9)	-	-	-	-
	5-JÜR (SE)	-	-	-	-	-

Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate); JÜR: Jahres-Überlebensrate (%); SE: Standardfehler (%); \* geringe Fallzahl, nicht aussagekräftig

Die gruppenspezifische Analyse der Lokalisation der Metastasen an den verschiedenen Wirbelsäulenabschnitten zeigte weder bei Patienten mit einem Nierenzell-Ca ( $p=0,686$ ),

Mamma-Ca ( $p=0,550$ ), Bronchial-Ca ( $p=0,243$ ), Prostata-Ca ( $p=0,922$ ), Rektum-Ca ( $p=0,079$ ) oder eines CUP-Syndroms ( $p=0,725$ ) einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das postoperative Überleben.

### 5.2.7 Resektionsstatus

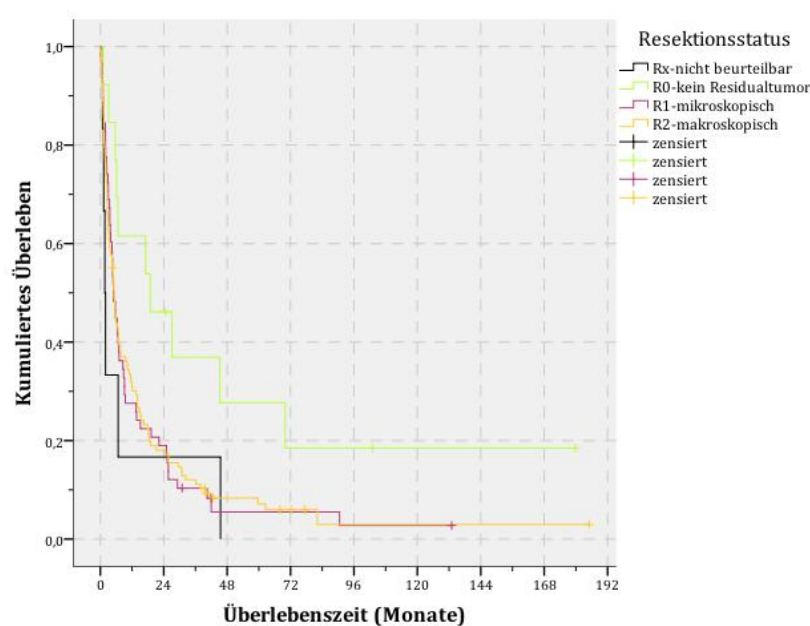
In 60,5% ( $n=118$ ) fand sich ein R2-Resektionsstatus, bei dem makroskopisch Metastasengewebe belassen werden musste. Eine R1-Resektion wiesen 29,7% auf, bei der mikroskopisch pathologisches Gewebe nachweisbar war. Nur in 6,7% erreichte man eine R0-Resektion. Diese Patienten zeigten die längste mediane ÜZ (18,9 Monate) auf (**Tab. 26**). Die R-Klassifikation zeigt in Bezug auf das Überleben lediglich eine Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,069$ ).

**Tab. 26** Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus und ihre Überlebenszeiten

Resektionsstatus	n [%]	Mittlere ÜZ $\pm$ s	Spanne	Mediane ÜZ	p
R0	13 (6,7)	50,8 $\pm$ 18,7	1,0-179,7	18,9	0,069
R1	58 (29,7)	14,8 $\pm$ 3,6	0,2-133	4,9	
R2	118 (60,5)	17,1 $\pm$ 3,7	0-185	5,1	
Rx (nicht beurteilbar)	6 (3,1)	9,7 $\pm$ 7,2	0,8-45,5	1,7	
Gesamt	195 (100)	19,1 $\pm$ 2,9	0-185	5,4	

*n*: Anzahl ( $n=195$ ); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate): *s*, Standardabweichung (Monate)

Beim paarweisen Vergleich mit dem Log-rank-Test zeigten Patienten mit einer R0-Resektion signifikant längere Überlebensraten als Patienten mit einer R1- ( $p=0,017$ ) oder R2-Resektion ( $p=0,016$ ). Nach zwei Jahren lebten  $46\pm 14\%$  der Patienten mit einer R0-Resektion. Dagegen zeigten Patienten mit einem R1- oder R2-Status im gleichen Intervall eine Überlebensrate von nur  $19\pm 5\%$  bzw.  $18\pm 4\%$  (**Abb. 14**).



**Abb. 14** Kaplan-Meier-Kurven mit dem Resektionsstatus nach der Operation ( $n=195$ )

### 5.2.8 Komplikationen

#### Komplikationen intra- und postoperativ

Bei insgesamt 37 (19%) der 195 operierten Patienten traten 45 Komplikationen auf. Weiterhin boten 158 Patienten (81%) einen komplikationslosen postoperativen Verlauf. Patienten mit komplikationsreichen Heilungsverlauf, wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten auf ( $p=0,736$ ). (**Tab. 27**).

**Tab. 27** Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Komplikationen sowie deren ÜZ

Komplikationen	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Ja	37 (19,0)	16,3±3,9	0,5-82,1	6,7	0,736
Nein	158 (81,0)	19,7±3,4	0-185	4,9	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

Insgesamt traten bei 15 Patienten tumorbedingte starke intraoperative Blutungen auf, wovon sieben Fälle auf Metastasen bei Nierenzell-Ca zurückzuführen waren. In acht Fällen (4,1%) kam es zum OP-Abbruch. Nur diese wurden als intraoperative Komplikationen gewertet. Damit einhergehende Blutungsanämien wurden intra- und postoperativ mit Blutkonserven behandelt. In zehn Fällen trat eine postoperative Wundheilungsstörung auf, die mit einer erhöhten Infektionsgefahr verbunden war. Infektionen und Hämatome zeigten jeweils vier Patienten. Fünf Patienten wiesen postoperativ Liquorzysten auf, wovon eine operativ revidiert werden musste. In den anderen vier Fällen reichte die Einhaltung einer strengen Bettruhe von drei Tagen aus. Postoperativ traten außerdem erstmalig Blasenmastdarmstörungen (n=4), Materialdislokation (n=3), kompletter Querschnitt (n=1) und eine Lähmung des Nervus recurrens (n=1) auf. Systemische Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem meist fortgeschrittenen Tumorgeschehen stehen, fanden sich in fünf Fällen und waren häufig mit einem früheren Tod assoziiert (**Tab. 28**).

**Tab. 28** systemische Komplikationen (n=5)

Komplikationsart	Anzahl n	[%] n=37	Überlebenszeit
Zerebraler Insult	1	2,7	30,9 Monate
Myokardinfarkt mit Ruptur	1	2,7	1 Tag
LE; bei tiefer BVT	1	2,7	5,1 Monate
Thrombose	2	5,4	5,5 und 17,1 Monate

LE: Lungenembolie; BVT: Beinvenenthrombose

#### Revisionseingriffe und sekundäre Eingriffe

In 29 der 195 Fälle (14,9%) fand eine Reoperation statt. Der häufigste Grund war mit neun Fällen eine Laminektomie/ Korpektomie in einer anderen OP-Höhe, dies wurde jedoch nicht als Komplikation gewertet. Sieben Fälle (3,6%) stellten Revisionseingriffe der gleichen OP-

Höhe, bei lokalem Metastasenrezidiv dar. Dabei verteilten diese sich auf das Nierenzell-Ca (n=2), Tumoren des GIT (n=2), Bronchial-Ca (n=1), Prostata-Ca (n=1) und Sonstige (n=1). Bei drei der sieben Patienten fand keine adjuvante Bestrahlung statt. In fünf Fällen fand eine Wundrevision bei Infektion des Operationsgebiets statt. Eine Hämatomausräumung (n=3), Pedikelschraubenkorrektur (n=2), Materiallockerung (n=1), Wundrevision bei Liquorfistel (n=1) und notfallmäßige dorsale Spondylodese, nach reiner Dekompression zählten zu weiteren Gründen (**Tab. 29**).

**Tab. 29** Darstellung der Ursachen für eine Reoperation der 29 Patienten (n=195)

Reoperationsgrund	Anzahl n	[%] n=195
Laminektomie/Korpektomie andere OP-Höhe	9	4,6
Erneute MTS-Exstirpation, gleiche OP-Höhe	7	3,6
Wundrevision (Infektion)	5	2,6
Hämatomausräumung	3	1,5
Pedikelschraubenkorrektur	2	1,0
Materiallockerung	1	0,5
Dorsale Spondylodese (Instabilität)	1	0,5
Wundrevision (Liquorleck)	1	0,5

Bei der Prüfung der Patientengruppen mit und ohne Reoperation zeigte sich kein statistischer Zusammenhang in der Überlebenszeit ( $p=0,743$ ). Die mediane ÜZ lag bei Patienten mit Reoperation bei 5,7 Monaten und ohne eine weitere Operation bei 5,2 Monaten (**Tab. 30**).

**Tab. 30** Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Reoperation sowie deren ÜZ

Revisionseingriff	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Ja	29 (14,9)	12,5±3,0	1,0-62,5	5,7	0,743
Nein	166 (85,1)	20,2±3,4	0-185	5,2	
Gesamt	195 (100)	19,1±2,9	0-185	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

#### Intra- und perioperative Mortalität

Diese definiert den Tod der während der Operation oder bis zum 30. postoperativen Tag eingetreten ist. In unserer Studie konnte retrospektiv für alle Patienten der Todeszeitpunkt ermittelt werden. Die intraoperative Mortalität in der neurochirurgischen Universitätsklinik in Jena lag bei 0%, aber ein Patient starb innerhalb der ersten 24 h postoperativ, aufgrund eines rupturierten Myokardinfarkts. Innerhalb des ersten Monats nach der Operation verstarben 21 der 195 operierten Patienten. Dies entspricht einer perioperativen Mortalität von 10,8%.

#### Komplikationen bei den häufigsten Primärtumoren

Auf die fünf häufigsten operierten Primärtumoren verteilten sich 70% der Fälle (n=26) mit Komplikationen. Bei der Untersuchung des Auftretens von Komplikationen bei den fünf

Primärtumoren (Mamma-, Nierenzell-, Prostata-, Bronchial- und Rektum-Ca), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben (**Tab. 31**).

**Tab. 31** Häufigkeitsverteilung der Komplikationen auf die 5 häufigsten Primärtumoren

Primärtumor	K	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Mamma-Ca (n=26)	Ja	5 (19,2)	37,6±18,8	6,7-82,1	9,1	0,392
	Nein	21 (80,8)	26,7±5,3	0,5-70,0	19,3	
Nierenzell-Ca (n=38)	Ja	12 (31,6)	7,7±1,8	0,5-18,6	5,5	0,189
	Nein	26 (68,4)	15,2±4,1	0,8-103	6,8	
Prostata-Ca (n=23)	Ja	4 (17,4)	8,1±3,9	0,7-19,1	5,4	0,822
	Nein	19 (82,6)	20,9±9,1	0-133	5,6	
Bronchial-Ca (n=25)	Ja	4 (16,0)	18,6 ±14,7	1,2-62,5	4,8	0,217
	Nein	21 (84,0)	6,3±1,8	0,4-29,2	2,6	
Rektum-Ca (n=13)	Ja	1 (7,7)	5,1	-	5,1	0,929
	Nein	12 (92,3)	7,0±2,6	0,2-30,9	2,6	

n: Anzahl (n=195); K: Komplikation; Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.2.9 Neurologische Störung

#### Prä- und postoperativ

Patienten mit einer präoperativ bestehenden neurologischen Störung (n=124) wiesen eine signifikant kürzere ÜZ auf, als Patienten ohne Defizit (n=55) (p=0,042). Nach einem Jahr lebten 44±7% der Patienten ohne Defizit, aber nur 26±4% mit einer Neurologie (**Tab. 32**).

**Tab. 32** Auftreten einer präoperativen neurologischen Störung und deren Überlebenszeit (n=195)

Neurologische Störung präoperativ	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Ja	124 (63,6)	17,6±3,5	0-185,0	4,9	0,042
Nein	71 (36,4)	20,1±3,5	0,9-103,0	9,4	
Gesamt [%]	195 (100)	19,1±2,9	0-185	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

Der präoperative Frankel-Score (Frankel et al. 1969) korrelierte nicht mit dem Auftreten von Komplikationen. Bei 14 der 71 Patienten (19,7%) mit einem Frankel Grad E traten Komplikationen auf. Bei Patienten mit einem Frankel Grad D, lag die Komplikationsrate bei 21,9% (16 von 73 Patienten). Unter den Patienten mit einem Frankel Grad C traten bei 7 von 45 Patienten (15,6%) Komplikationen auf. Ein schlechter Frankel-Status war nicht mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen assoziiert (p=0,702).

Bei rund 64 % der Patienten (n=124) bestand präoperativ ein neurologisches Defizit (Frankel Grad A-D). 36,4% (n=71) der Patienten zeigten eine normale Motorik und Sensibilität (Frankel Grad E). 73,8% (n=144) der Patienten waren präoperativ gehfähig (Frankel D-E), die




übrigen 51 Patienten (26,2%) jedoch nicht (Frankel Grad A-C). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen den gehfähigen (Frankel Grad D-E) und nicht gehfähigen Patienten (Frankel Grad A-C) (mediane ÜZ 6,4 versus 3,6 Monate,  $p=0,038$ ). Postoperativ waren 35,3% der Patienten (18 von 51 Fällen) wieder gehfähig, 32 Patienten (62,7%) waren unverändert und ein Patient verschlechterte sich von Frankel Grad C auf Grad A.

Insgesamt zeigten postoperativ 21% (26 von 124) eine sofortige Verbesserung ihres Frankel-Scores. Darunter fünf von 22 Fällen (22,7%) nach einem ventralen Eingriff, 19 von 124 (15,3%) nach einem dorsalen Eingriff und zwei von 20 Fällen (10%) nach einem kombinierten dorsoventralen Eingriff. Dabei konnte bei acht Patienten eine vollständige Rückbildung und bei 18 Patienten zumindest eine partielle Rückbildung erreicht werden. Lediglich einer der fünf Patienten mit kompletten Querschnitt (Frankel Grad A) verbesserte sich postoperativ zu einem inkompletten Querschnittssyndrom (Frankel Grad D). In der unmittelbaren postoperativen Untersuchung fand sich ein unveränderter neurologischer Status bei 93 Patienten (47,7%) mit einem Frankel Grad A-D. Eine postoperative Verschlechterung zeigte sich bei insgesamt 3,6% ( $n=7$ ), wobei in zwei Fällen präoperativ keine Neurologie vorhanden war. Weitere 1,5% ( $n=3$ ) verschlechterten sich vom Frankel Grad D auf Grad C und zwei Patienten (1,0%) wiesen postoperativ einen kompletten Querschnitt auf (Frankel Grad A). Postoperativ bestand bei 118 Patienten (60,5%) ein neurologisches Defizit. Von den Patienten waren 80,5% ( $n=157$ ) postoperativ gehfähig (Frankel Grad D-E) (**Tab. 33**).

Bei der Untersuchung, ob sich der Frankel-Status von prä- zu postoperativ geändert hat, zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit dem McNemar-Test ( $p=0,004$ ).

**Tab. 33** Neurologischer Status vor und nach operativer Behandlung ( $n=195$ )

Postoperative Frankel-Score	Präoperative Frankel-Score					Gesamt[%]
	A	B	C	D	E	
<b>A</b> Kompletter Querschnitt	4	0	1	1	0	6 (3,1)
<b>B</b> Keine M, Restsensibilität	0	1	0	0	0	1 (0,5)
<b>C</b> Inkompletter QS, KG<3	0	0	27	3	1	31 (15,9)
<b>D</b> Inkompletter QS KG>3	1	0	17	61	1	80 (41,0)
<b>E</b> Kein neurologisches Defizit	0	0	0	8	69	77 (39,5)
<b>Gesamt [%]</b>	5 (2,6)	1 (0,5)	45 (23,1)	73 (37,4)	71 (36,4)	195 (100)

KG: Kraftgrad; M: Motorik; QS: Querschnitt;  Verbesserung;  Verschlechterung;  unverändert



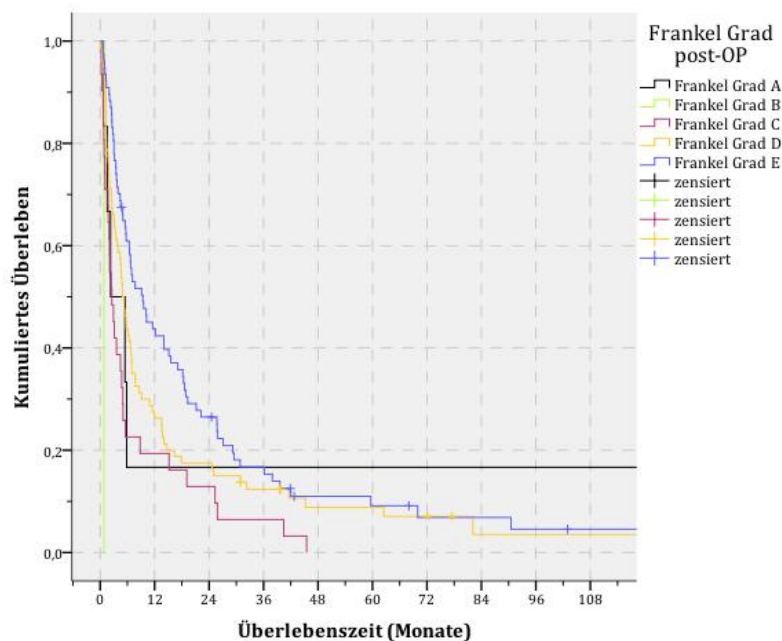
Überlebenszeit

Patienten mit einem Frankel Grad C ( $n=31$ ) wiesen eine mediane ÜZ von 2,6 Monaten auf. Dagegen liegt die mediane ÜZ bei 41% ( $n=80$ ) mit einem Frankel Grad D, bei 4,9 Monaten. In 39,5% ( $n=77$ ), ohne postoperative neurologische Störung, sogar bei 9,2 Monaten. Zwischen dem Frankel Grad (A-E) und den dazugehörigen Überlebensraten zeigte sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,0001$ ) (**Tab. 34 und Abb. 15**).

**Tab. 34** Häufigkeitsverteilung der Neurologie postoperativ und Ihre Überlebenszeiten ( $n=195$ )

Postoperative Grad nach Frankel	n [%]	Mittlere ÜZ $\pm$ s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Frankel A	6 (3,1)	33,5 $\pm$ 27,7	0,7-185	2,3	$\leq 0,0001$
Frankel B	1 (0,5)	0,9	-	0,9	
Frankel C	31 (15,9)	7,6 $\pm$ 2,1	0,2-45,5	2,6	
Frankel D	80 (41,0)	15,9 $\pm$ 3,5	0-133	4,9	
Frankel E	77 (39,5)	23,1 $\pm$ 4,7	0,6-179,7	9,2	
Gesamt [%]	195 (100)	19,1 $\pm$ 2,9	0-185	5,4	

*n*: Anzahl ( $n=195$ ); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); *s*: Standardabweichung (Monate)



**Abb. 15** Kaplan-Meier-Kurven unter Einteilung nach dem postoperativen Frankel-Status ( $n=195$ )

Verlauf

Während der ersten drei Monate postoperativ konnten über 80% der Patienten laufen. Dazu zählten die Patienten mit einem Frankel Grad D-E. Diese Fähigkeit konnte auch über den Zeitraum von sechs Monaten (89%), ein Jahr (86%) und zwei Jahre (83%) nach der Operation beibehalten werden. Nach drei Monaten lebten noch 60% der Patienten, nach zwei Jahren nur noch 19% (**Tab. 35**).



**Tab. 35** Postoperative neurologische Funktion während dem Follow-up Zeitraum

Postoperative Grad nach Frankel	Follow-up nach der operativen Behandlung der Metastasen			
	3 Monate (%)	6 Monate (%)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)
Frankel A	3 (3)	1 (1)	1 (2)	1 (3)
Frankel B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Frankel C	13 (11)	8 (10)	7 (12)	5 (14)
Frankel D	46 (39)	29 (37)	20 (33)	12 (32)
Frankel E	55 (47)	41 (52)	32 (53)	19 (51)
Anzahl (n) lebend	117 (60%)	79 (41%)	60 (31)	37 (19%)

### 5.2.10 Schmerz

#### Schmerz prä- und postoperativ

Bei über 90% der Patienten (n=179) bestanden präoperativ Schmerzen. Lediglich 16 Patienten wiesen keine Schmerzen auf. Einer genaueren Unterteilung der Schmerzen, nach Lokalisation oder Charakter, wurde nicht nachgegangen. Der durchschnittliche Gesamtscorewert, welcher anhand der visuellen Analogskale (VAS) ermittelt wurde, betrug zur stationären Aufnahme in der Patientengruppe 5,96 (VAS 0-10). Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung lag der Wert bei 3,91 (VAS 0-9). Bei der Untersuchung, ob sich der Schmerzzustand signifikant geändert hat, wurde der McNemar-Test angewendet. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtscorewertes ( $p \leq 0,0001$ ).

Postoperativ kam es bei 76,4% der Patienten (n=149) zu einer Schmerzlinderung (**Tab. 36**). Lediglich fünf Patienten (2,6%) verspürten eine Verschlechterung der Schmerzintensität und 41 Patienten (21%) präsentierten einen unveränderten Schmerzstatus.

Lediglich 16 Patienten wiesen präoperativ keine bzw. geringe Schmerzen auf (VAS 0-2). Postoperativ erreichten hingegen 25 Patienten einen Wert von 0-2 auf der VAS. Mit zu je 41% gaben Patienten präoperativ Schmerzen zwischen 5-6 bzw. 7-8 auf der VAS an. Nur 3% der Patienten (n=7) litten unter stärksten unerträglichen Schmerzen, die bei vier der sieben Patienten postoperativ in leichte (VAS 3-4) und bei drei Patienten in mäßige Schmerzen (VAS 5-6) übergingen. Postoperativ klagte nahezu 60% (n=115) über leichte Schmerzen (VAS 3-4), von denen die meisten (n=59) vorher über mäßige Schmerzen klagten (VAS 5-6).

Mit Hilfe des McNemar-Tests sollte nachgewiesen werden, dass es sich um eine statistisch signifikante, wirkliche Besserung der Schmerzsymptomatik handelt, und nicht um eine zufällige Veränderung der Befunde. Im McNemar-Test zeigt sich im Verlauf eine statistisch höchst signifikante Veränderung ( $p \leq 0,0001$ ). Die Befundänderung ist damit nicht zufällig.

**Tab. 36** Kreuztabelle zur Darstellung der Schmerzen prä- und postoperativ anhand der VAS (n=195)

Schmerzen postoperativ	Schmerzen präoperativ					Gesamt [%]
	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	
0-2 kein Schmerz, gering	14	1	8	2	0	25 (13)
3-4 leichte Schmerzen	1	13	59	38	4	115 (59)
5-6 mäßige Schmerzen	1	0	10	34	3	48 (25)
7-8 starke Schmerzen	0	0	1	4	0	5 (2)
9-10 stärkste Schmerzen	0	0	1	1	0	2 (1)
Gesamt [%]	16 (8)	14 (7)	79 (41)	79 (41)	7 (3)	195 (100)

■ Verbesserung; ■ Verschlechterung; ■ unverändert

#### Unterteilung in zwei Schmerzgruppen

Die Patienten mit einem Schmerzwert von 0-4 auf der VAS (n=140) zeigten eine signifikant längere mediane ÜZ als Patienten mit einem Schmerzwert von  $\geq 5$  auf der VAS (n=55). Im Hinblick auf die Überlebensrate zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den zwei Schmerzgruppen (p=0,002). Nach zwei Jahren lebten noch 24±4% (n=32) mit einem Schmerzwert von 0-4 und nur 9±4% (n=5) mit einem Wert von 5-10 (**Tab. 37**).

**Tab. 37** Schmerzgruppeneinteilung postoperativ und deren ÜZ (n=195)

Schmerz postoperativ	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
0-4	140 (71,8)	21,6±3,6	0,3-179,7	6,5	0,002
5-10	55 (28,2)	12,6±4,4	0-185,0	2,7	
Gesamt [%]	195 (100)	19,1±2,9	0-185	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

#### Unterteilung nach Geschlecht

Durch die weitere Unterteilung der zwei Schmerzgruppen nach dem Geschlecht zeigte sich in Bezug auf die postoperative ÜZ ebenfalls eine statistische Signifikanz (p=0,004). Die 87 männlichen Fälle mit einem Schmerzwert zwischen 0 und 4, wiesen eine deutlich längere ÜZ (Median 5,7Monate) auf, als Patienten mit einem Schmerzwert zwischen 5 und 10 (n=36; Median 2,6 Monate). Bei den Frauen zeigte sich eine ähnliche Verteilung (**Tab. 38**).

**Tab. 38** postoperative Schmerzeinteilung anhand des Geschlechts (n=195)

Geschlecht	Schmerzstärke	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Männlich	0-4	87 (44,6)	21,5±5,0	0,3-179,7	5,7	0,004
	5-10	36 (18,5)	7,4±2,6	0-90,5	2,6	
Weiblich	0-4	53 (27,2)	20,1±3,2	0,7-82,1	8,8	
	5-10	19 (9,7)	23,1±12,1	0,2-185	4,8	
Gesamt [%]		195 (100)	19,1±2,9	0-185	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.2.11 Karnofsky-Index (KPS)

#### KPS prä- und postoperativ

Präoperativ wiesen 37% (n=71) einen Karnofsky-Index zwischen 80-100% auf, indessen es postoperativ 40% (n=76) waren (**Tab. 39**). Dabei kam es in 19 der 51 Fälle mit einem präoperativen KPS von 80% zu einer Steigerung auf 90%. Einen KPS zwischen 50-70% hatten präoperativ 44% (n=87) und postoperativ immerhin mit leichter Steigerung 46% (n=91). Zu der Gruppe mit dem niedrigsten KPS (10-40%) zählten präoperativ 37 Fälle (19%). Postoperativ waren es noch 28 Fälle (15%). Insgesamt kam es bei der Patientengruppe bei 42% (n=82) zu einer Verbesserung des KPS. Eine postoperative Verschlechterung des KPS trat dagegen bei 16% (n=32) auf. Ein unveränderter Status bestand bei 81 Fällen (42%), worunter die meisten einen KPS von 80% hatten (n=29; 36%). Der durchschnittliche postoperative Karnofsky-Index aller 195 Patienten betrug 66%. Lediglich ein Patient erreichte einen KPS von 100%. Die Verteilungsunterschiede innerhalb der prä- und postoperativen Karnofsky-Indizes waren statistisch signifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

**Tab. 39** Kreuztabelle zur Darstellung der KPS prä- und postoperativ (n=195)

KPS	präoperativ								Gesamt [%]
postoperativ	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%	
0%	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (1)
20%	0	1	0	0	0	1	0	0	2 (1)
30%	0	5	1	0	0	0	0	0	6 (3)
40%	1	10	7	1	0	0	0	0	19 (10)
50%	1	10	11	4	2	3	1	0	32 (16)
60%	1	4	12	3	2	1	0	0	23 (12)
70%	1	2	6	12	13	2	0	0	36 (18)
80%	0	1	0	0	12	29	0	0	42 (22)
90%	0	0	0	0	0	19	14	0	33 (17)
100%	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1)
Gesamt [%]	4 (2)	33 (17)	37 (19)	20 (10)	30 (15)	55 (28)	15 (8)	1 (1)	195 (100)

KPS: Karnofsky-Index; ■ Verbesserung; ■ Verschlechterung; ■ unverändert

#### Überlebenszeit

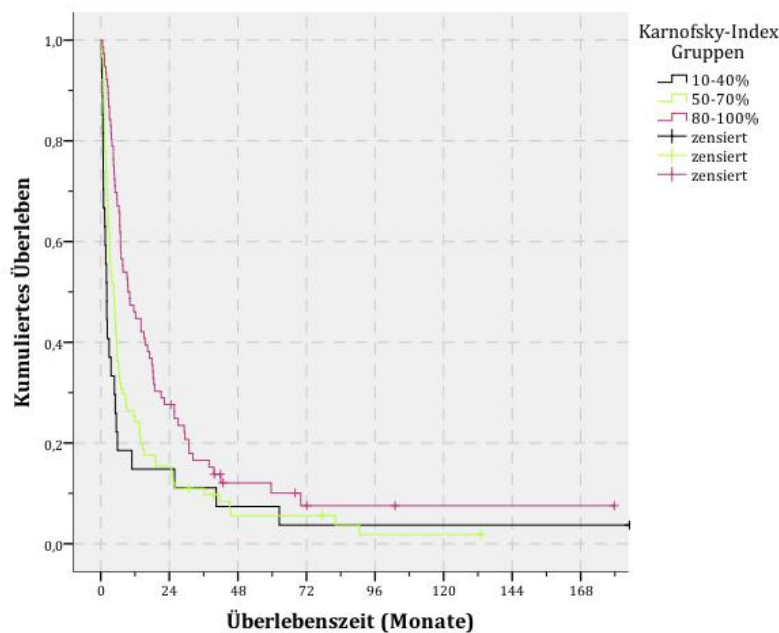
Der KPS zeigte einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen ( $p \leq 0,0001$ ). Bei der Unterteilung in die drei Gruppen: schlechter (KPS 10-40%), moderater (KPS 50-70%) und guter Allgemeinzustand (KPS 80-100%) unterschieden sich die postoperativen ÜZ ebenfalls statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ). Das mediane Überleben mit einem KPS von 10-40% lag bei 2,1 Monaten und bei einem KPS von 80-100% schon bei 9,6 Monaten. Zusammenfassend war der KPS postoperativ schlecht in 13,8%, moderat in 46,7% und gut in 39,5%. Nach 12 Monaten lebten bspw. nur  $24 \pm 5\%$  mit

einem KPS von 50-70%, hingegen noch  $46\pm 6\%$  mit einem KPS von 80-100% (**Tab. 40** und **Abb. 16**).

**Tab. 40** Häufigkeitsverteilung der Patienten anhand des postoperativen Karnofsky-Index ( $n=195$ )

Karnofsky-Index (KPS)	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
10-40%	27 (13,8)	13,8±7,0	0,3-185	2,1	<b>0,001</b>
50-70%	91 (46,7)	13,1±2,7	0,2-133	4,5	
80-100%	76 (39,5)	27,5±5,7	0,6-179,7	9,6	

n: Anzahl ( $n=195$ ); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)



**Abb. 16** Überlebenskurven der drei postoperativen Karnofsky-Index Gruppen ( $n=195$ )

#### Primärtumorentität

Patienten mit Nierenzell-Ca erreichten die besten Ergebnisse, 20 von 38 Patienten erzielten einen KPS  $\geq 80\%$ . Auch 11 der 26 Patienten mit einem Mamma-Ca erzielten einen KPS  $\geq 80\%$ . Ein schlechter KPS ( $<40\%$ ) trat am häufigsten bei Patienten mit einem Bronchial- und Rektum-Ca auf (22 und 23%). Aus den Ergebnissen lässt sich, aufgrund der Populationsgröße der einzelnen Subgruppen, jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen (**Tab. 41**).

**Tab. 41** Postoperative KPS der Patienten unterteilt nach Primärtumorentität ( $n=195$ )

Primärtumor	KPS postoperativ			
	10-40%	50-70%	80-100%	Gesamt [%]
Nierenzell-Ca	2 (5)	16 (42)	20 (53)	38 (100)
Mamma-Ca	1 (4)	14 (54)	11 (42)	26 (100)
Bronchial-Ca	8 (22)	11 (44)	6 (24)	25 (100)
Prostata-Ca	4 (18)	13 (59)	5 (23)	22 (100)
Rektum-Ca	3 (23)	7 (54)	3 (23)	13 (100)
CUP	2 (18)	6 (55)	3 (27)	11 (100)

**Tab. 41** (Fortsetzung)

Primärtumor	KPS postoperativ			
	10-40%	50-70%	80-100%	Gesamt [%]
GIT-Tumor	2 (20)	4 (40)	4 (40)	10 (100)
Ovarial-Ca	-	3 (43)	4 (57)	7 (100)
Hoden-Ca	-	1 (20)	4 (80)	5 (100)
Sarkome	-	2 (40)	3 (60)	5 (100)
Lymphome	1 (20)	2 (40)	2 (40)	5 (100)
Harnblasen-Ca	1 (25)	1 (25)	2 (50)	5 (100)
Sonstige	3 (13)	11 (48)	9 (39)	23 (100)
Gesamt [%]	27 (14)	91 (47)	76 (39)	195 (100)

### 5.2.12 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie erhielten 79% der Patienten (n=155; mittlere ÜZ 19,4±3,2 Monate; Median 5,6) und 21% (n=40; mittlere ÜZ 13,4±4,1 Monate, Median 4,7) wurden nicht systemisch behandelt. Ein prognostischer Einfluss einer adjuvanten Therapie auf das Überleben konnte nicht nachgewiesen werden (p=0,266). Die weitere Unterteilung zeigte, dass 64% (n=124) eine alleinige Strahlentherapie, 3% (n=6) eine Chemotherapie und 13% (n=25) eine Kombination aus den beiden erstgenannten Therapieoptionen bekamen. Es fand sich überdies keine statistische Signifikanz (p=0,547) zwischen den adjuvanten Therapiemethoden und dem postoperativen Überleben (**Tab. 42**).

**Tab. 42** Häufigkeitsverteilung der adjuvanten Therapien und ihre Überlebenszeiten (n=195)

Adjuvante Therapie	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Radiotherapie (RT)	124 (63,6)	18,5±3,6	0,4-185,0	5,5	0,547
Chemotherapie (ChT)	6 (3,1)	14,4±11,5	0,3-77,5	2,0	
Kombiniert (RT+ChT)	25 (12,8)	23,3±6,0	1,1-90,5	5,2	
Keine Therapie	40 (20,5)	14,3±3,9	0-103	5,6	
Gesamt	195 (100)	19,1±2,9	0-185,0	5,4	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.2.13 Radiotherapie

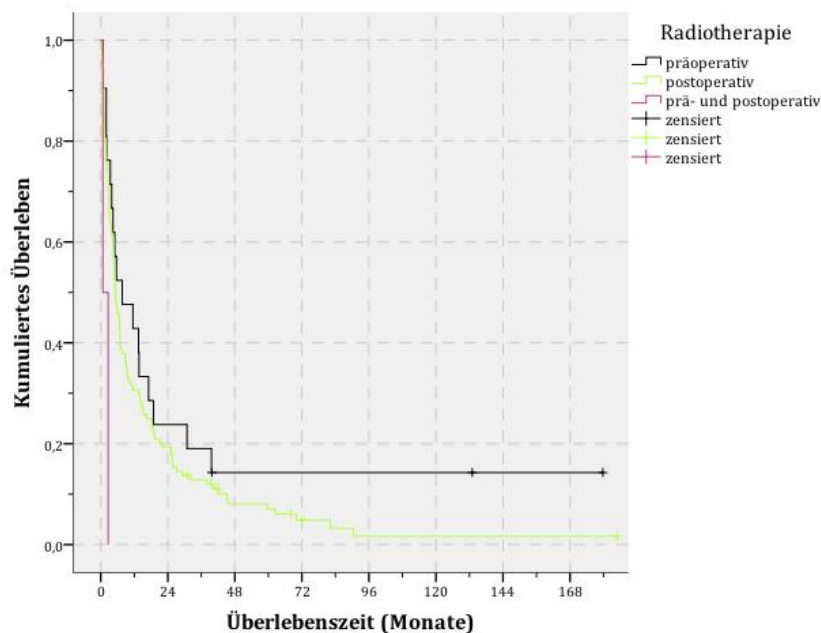
76,4% der Patienten (n=149) erhielten eine Bestrahlung des operierten Wirbelsäulenabschnitts. Bei 84,6% (n=126) fand die lokale Bestrahlung im Anschluss an die OP in einem strahlentherapeutischen Zentrum statt. Zwischen einer Strahlentherapie und dem postoperativen Überlebensraten bestand kein signifikanter Zusammenhang (p=0,559) (**Tab. 43**).

**Tab. 43** Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Bestrahlung sowie deren ÜZ

Bestrahlung	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Präoperativ	21 (14,1)	34,4±13,1	0,8-179,7	7,7	0,015
Postoperativ	126 (84,6)	16,4±2,8	0,4-185,0	5,4	
Prä- und postoperativ	2 (1,3)	1,0±0	0,7-2,6	0,7	
Gesamt	149 (100)	3,2±12,7	0,4-185,0	5,4	

n: Anzahl (n=148); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

Jedoch wurde das postoperative Überleben signifikant von dem Zeitpunkt der Bestrahlung beeinflusst ( $p=0,015$ ). So überlebten nach einem Jahr noch  $43\pm 11\%$  der präoperativ bestrahlten Patienten und im Gegensatz dazu nur  $31\pm 4\%$  der postoperativ bestrahlten. Die genauere Verteilung der Überlebenskurven ist in **Abb. 17** abgebildet.

**Abb. 17** Darstellung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung (n=195)

#### 5.2.14 Der Tokuhashi-Score – Anwendung auf die Operationsgruppe (n=195)

Um einen Überblick zu gewinnen, ist in der **Tab. 44** der präoperativ erhobene Tokuhashi-Score der OP-Gruppe aufgeführt, mit der jeweiligen Anzahl von Patienten und dem dazugehörigen Prozentsatz zu den einzelnen Prognosewerten/ Untergruppen. Präoperativ zeigten 45% (n=87) einen mittleren KPS (50-70%) und bildeten damit die größte Gruppe. Drei oder mehr Wirbelkörpermetastasen wiesen 54 % (n=106) der OP-Gruppe auf. Solitäre Metastasen dagegen bei 31% (n=61).

**Tab. 44** Evaluationssystem zur Prognose und Therapieentscheidung nach Tokuhashi (Tokuhashi et al. 1999) und den Resultaten operierten Patientenkollektivs (n=195)

Charakteristika	Punktwert	Anzahl n (%)
Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)		
Schlecht (10-40%)	0	37 (19,0)
Mittel (50-70%)	1	87 (44,6)
Gut (80-100%)	2	71 (36,4)
Anzahl der extraspinalen Knochenmetastasen		
≥3	0	45 (23,1)
1-2	1	47 (24,1)
0	2	103 (52,8)
Anzahl der Wirbelkörpermetastasen		
≥3	0	106 (54,4)
1-2	1	28 (14,4)
0	2	61 (31,3)
Organmetastasen		
Nicht resektabel	0	160 (67,8)
Resektabel	1	26 (11,0)
Keine Metastasen	2	50 (21,2)
Lokalisation des Primärtumors		
Lunge, Magen, Ösophagus, Pankreas, Blase, Osteosarkom	0	41 (21,0)
Leber, Gallenblase, undefiniert	1	12 (6,2)
Sonstige	2	33 (16,9)
Niere, Uterus	3	44 (22,6)
Rektum	4	13 (6,7)
Schilddrüse, Mamma, Prostata, Karzinoid	5	52 (26,7)
Neurologische Störung		
Komplett (Frankel A, B)	0	6 (3,1)
Inkomplett (Frankel C, D)	1	118 (60,5)
Keine (Frankel E)	2	71 (36,4)
Gesamt	15	

In **Tab. 45** sind die einzelnen Häufigkeiten und Überlebenszeiten, mit dem dazugehörigen Punktwert nach Tokuhashi et al. (1999), dargestellt. Die Gruppe mit den meisten Fällen (n=33; 16,9%) erreichte einen Score-Wert von sieben und zeigte eine mediane ÜZ von 5,1 Monaten. Der durchschnittliche präoperative Tokuhashi-Scorewert lag bei 7,7 Punkten (Spanne: 1-14; Median: 8,0).

**Tab. 45** Punktwerte des präoperativen Tokuhashi-Score bezogen auf die Operationsgruppe (n=195)

Punktwert	Anzahl n (%)	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
1	4 (1,7)	1,6±1,0	0,4-4,5	0,7	≤0,0001
2	5 (2,1)	17,2±15,1	1,3-62,5	2,1	
3	5 (4,2)	4,7±2,4	0,3-14,0	3,0	
4	8 (3,8)	6,9±2,8	1,3-25,9	5,0	
5	14 (8,1)	4,9±1,0	0,8-13,7	4,4	
6	20 (11,0)	24,8±11,8	0,7-185,0	3,7	
7	33 (14,8)	11,1±2,8	0-82,1	5,1	
8	26 (12,7)	9,0±2,3	0,5-40,4	3,5	
9	29 (15,3)	16,7±3,6	1,1-77,5	7,0	
10	23 (11,9)	30,7±11,7	0,2-179,7	5,7	
11	16 (8,1)	11,0±2,8	0,7-41,6	42,0	
12	9 (4,7)	63,6±14,5	6,9-103,0	2,9	
13	3 (1,3)	25,1±22,5	2,3-70,0	37,9	
14	1 (0,4)	37,9	-	37,9	

n: Anzahl (n=195); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

58,5% (n=114) präsentierten einen präoperativen Tokuhashi-Score von unter acht. Die vorhergesagte Überlebensrate soll nach Tokuhashi et al. (1999) in dieser Gruppe weniger als 6 Monate betragen und trat in 64,9% der Fälle auf (n=74). Die mittlere ÜZ dieser Gruppe lag bei 11,9±2,5 Monate (Spanne 0-185,0 Monate; Median 4,4 Monate). Werte zwischen neun und elf Punkten erreichten 34,9% (n=68). Die vorhergesagte Prognose im Überleben soll 6 Monate oder mehr betragen (Tokuhashi et al. 2005). Die mittlere ÜZ zeigte 21,7±5,0 Monate (Spanne 0,2-179,7 Monate, Median 7,0 Monate). Dabei bestätigte sich die Prognose bei lediglich 57,4% (n=39). Über 12 Punktwerte erreichten nur 6,7% (n=13) der Patienten, bei einer vorhergesagten Überlebensprognose von über 12 Monaten, die in 76,9 % der Fälle (n=10) erreicht wurde. Die mittlere ÜZ lag hierbei mit 48,2±11,1 Monate (Spanne 2,3-103,0 Monate, Median 42,0 Monate) deutlich höher (**Tab. 46**).

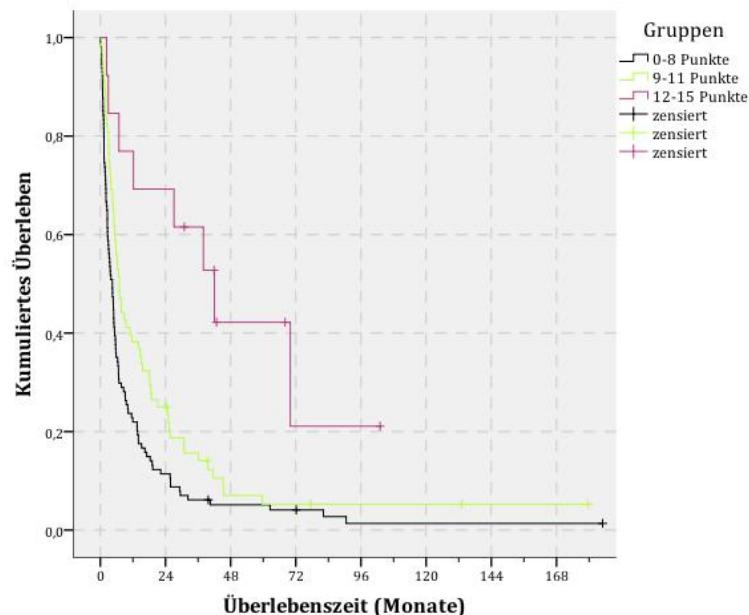
**Tab. 46** Verteilung der Punktwertgruppen anhand der Überlebenszeit (n=195)

Punkte	Prognostische Überlebenszeit		
	<6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
0-8 (n=114)	74 (64,9%)	15	25
9-11 (n=68)	35	13 (19,1%)	26 (38,2%)
12-15 (n=13)	2	1	10 (76,9%)

Beim paarweisen Vergleich nach dem Log-rank-Test zeigten Patienten mit 12-15 Punkten eine signifikant bessere Prognose im Überleben auf, als Patienten mit einem Punktwert von 0-8 ( $p \leq 0,0001$ ) oder 9-11 ( $p=0,006$ ). Weiterhin wiesen Patienten mit einem Wert von 0-8 nach Tokuhashi signifikant kürzere ÜZ auf, im Vergleich zu Patienten mit einem Wert von 9-11



Punkten ( $p=0,004$ ). Die Prognostizierung des Überlebens bei Nutzung des Bewertungssystems nach Tokuhashi et al. (2005) erwies sich als höchst signifikant ( $p\leq 0,0001$ ) in Bezug auf das Überleben der einzelnen Gruppen (**Abb. 18**). Nach 24 Monaten lebten  $69\pm 13\%$  der Patienten mit einem Score von 12 bis 15 Punkten und nur noch  $11\pm 3\%$  der Patienten mit einem Score von null bis acht.



**Abb. 18** Kaplan-Meier-Kurven unterteilt in drei Gruppen nach dem Tokuhashi-Score ( $n=195$ )

### 5.2.15 Univariate Analyse der untersuchten Faktoren der Operationsgruppe

In der zusammenfassenden univariaten Überlebensanalyse aller untersuchten Variablen zeigten das Geschlecht, der Zeitraum zwischen ED des Primärtumor bis zur OP, die Primärtumorentität, ein neurologisches Defizit, der Tokuhashi-Score sowie der prä- und postoperative Frankel-, Schmerz- und Karnofsky-Status, als signifikante Einflussfaktoren auf das postoperative Überleben. Für viszerale Metastasen zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz ( $p=0,055$ ). Andererseits zeigten Alter, Operationsverfahren, Zugang, Lokalisation der spinalen Metastasen, R-Klassifikation, adjuvante Therapie, Bestrahlung, Komplikationen, Revisionseingriffe, die Anzahl an betroffenen Wirbelkörpern sowie die Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen keinen signifikanten Einfluss auf das prognostische Überleben (**Tab. 47**).

**Tab. 47** Univariate Analyse prognostischer Überlebensfaktoren der operativen Patientengruppe (Log-rank-Test,  $n=195$ )

Variable	p
Alter ( $\leq 65$ Jahre und $> 65$ Jahre)	0,130
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	<b>0,036*</b>
Zeitraum ED Primärtumor bis OP	<b><math>\leq 0,0001^*</math></b>
Primärtumor	<b><math>\leq 0,0001^*</math></b>

**Tab. 47** (Fortsetzung)

<b>Variable</b>	<b>p</b>
Operation (En-bloc vs. Debulking)	0,377
Zugang (dorsal vs. ventral vs. dorsoventral)	0,194
Lokalisation Metastase (HWS vs. BWS vs. LWS vs. SWS)	0,848
R-Klassifikation (R0 vs. R1 vs. R2 vs. Rx)	0,069
Adjuvante Therapie (ja vs. nein)	0,266
Bestrahlung (ja vs. nein)	0,559
Komplikationen (ja vs. nein)	0,736
Revisionseingriffe (ja vs. nein)	0,743
Neurologisches Defizit (ja vs. nein)	<b>0,042*</b>
Frankel-Status (präoperativ A bis E)	<b>≤0,0001*</b>
Frankel-Status (postoperativ A bis E)	<b>≤0,0001*</b>
Schmerzen präoperativ (VAS 0-10)	<b>0,040*</b>
Schmerzen postoperativ (VAS 0-10)	<b>≤0,0001*</b>
Schmerzen postoperativ (VAS 0-4 vs. 5-10)	<b>0,002*</b>
Karnofsky Score präoperativ (10-40 vs. 50-70 vs. 80-100)	<b>0,006*</b>
Karnofsky Score postoperativ (10-40 vs. 50-70 vs. 80-100)	<b>≤0,0001*</b>
Tokuhashi-Score	<b>≤0,0001*</b>
Anzahl WK-Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥3)	0,237
Anzahl extraspinaler Metastasen (0 vs. 1-2 vs. ≥3)	0,844
Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	<b>0,055*</b>

*\*signifikant bei  $p < 0,05$ , daher Bedeutung als prognostische Faktoren*

### 5.2.16 Multivariate Analyse nach Cox

Die zusätzlich durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse für ausgewählte Faktoren ist mit Hazard-Ratio (HR), dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall und den ermittelten Signifikanzen in **Tab. 48** aufgeführt. Dabei bestätigte sich die Bedeutung der ursächlichen Primärtumorentität, des postoperativen Schmerzstatus und der Tokuhahsi-Score als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben ( $p < 0,05$ ). Als Referenzvariable wurde das Mamma-Ca verwendet, da diese Patientengruppe unter den häufigsten Primärtumoren die besten ÜZ aufzeigte. Das größte Sterberisiko für Patienten mit einem Harnblasen-Ca ist etwa 10-mal so groß wie für Patienten mit einem Mamma-Ca ( $HR=9,687$ ). Ein 4-mal so großes Sterberisiko zeigten Patienten mit gastrointestinalen Tumoren auf ( $HR=4,355$ ). Patienten mit Schmerzen zwischen 5 und 10 auf der VAS zeigten ein 2-mal höheres Sterberisiko als Patienten mit Schmerzen unter 5 auf der VAS ( $HR=2,020$ ). Patienten mit einem Tokuhahsi Wert zwischen 9-11 zeigten ein 0,617 niedrigeres Risiko, als Patienten mit einem Wert von 0-8. Kein signifikanter prognostischer Einfluss fand sich beim Geschlecht, der Lokalisation der Metastase an der Wirbelsäule ( $p=0,498$ ), dem Frankel-Status ( $p=0,092$ ) und dem Karnofsky-

Index ( $p=0,169$ ). Für weitere Analysen sind zukünftig Analysen an homogenen Patientenkollektiven mit höheren Fallzahlen wünschenswert.

**Tab. 48** Multivariate Analyse von prognostischen Überlebensfaktoren bei operierten Patienten mit spinalen Metastasen ( $n=195$ ; Regressionsanalyse nach Cox)

Variable	HR	95% KI	p
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,917	0,606-1,338	0,682
Primärtumor <sup>a</sup>			<b>≤0,0001*</b>
Nierenzellkarzinom	2,218	1,285-3,830	0,004*
Prostatakarzinom	1,639	0,873-3,080	0,124
Bronchialkarzinom	2,766	1,455-5,257	0,002*
Rektumkarzinom	3,160	1,483-6,731	0,003*
Ovarialkarzinom	1,982	0,821-4,785	0,128
Gastrointestinale Tumoren	4,355	1,995-9,507	≤0,0001*
Hodenkarzinom	0,962	0,280-3,310	0,952
Harnblasenkarzinom	9,687	3,163-29,667	≤0,0001*
CUP	3,005	1,410-6,405	0,004*
Sarkome	0,956	0,344-2,660	0,932
Lymphome	0,376	0,105-1,349	0,134
Sonstige	2,046	1,114-3,757	0,021*
Lokalisationshöhe für Metastasenoperation <sup>b</sup>			0,498
Thorakal	0,818	0,530-1,263	0,365
Lumbal	0,765	0,469-1,248	0,284
Sakral	0,433	0,131-1,430	0,170
Frankel-Status postoperativ (A-C vs. D-E)	0,663	0,411-1,070	0,092
Karnofsky-Index postoperativ			0,169
(1) 10-40 vs. 80-100	1,006	0,575-1,758	0,984
(2) 50-70 vs. 80-100	0,711	0,376-1,342	0,293
Schmerz anhand der VAS postoperative (0-10)			
0-4 vs. 5-10	2,020	1,377-2,963	<b>≤0,0001*</b>
Tokuhashi-Score			<b>0,011*</b>
(1) 0-8 vs. 9-11	0,617	0,415-0,917	0,017*
(2) 0-8 vs. 12-15	0,354	0,156-0,804	0,013*

HR: Hazard-Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für das Hazard-Ratio; vs.: versus

\* signifikant bei  $p<0,05$

<sup>a</sup> Referenz für die Entität war das Mammakarzinom

<sup>b</sup> Referenz für die Lokalisation war die zervikale Metastasenlokalisation

### 5.3 Konservative / nicht operierte Patientengruppe

#### 5.3.1 Überlebenszeit

Bis zum Zeitpunkt der Zensur (13. August 2010) waren alle 41 Patienten verstorben. Die mittlere ÜZ vom Zeitpunkt der ED der Metastasen bis zum Tod lag bei  $12,2 \pm 2,2$  Monaten (Spanne: 0-53,3; Median 5,2 Monate). Nach neurochirurgischer Vorstellung lag die mittlere ÜZ dieser Gruppe bei  $8,0 \pm 1,8$  Monaten (Spanne: 0-49,2 Monate, Median 2,6 Monate).

#### Überlebenszeit unterteilt nach Geschlecht

Die mittlere ÜZ betrug bei den Männern  $5,6 \pm 1,9$  Monate ( $n=16$ ; Median 2,4 Monate) und bei den Frauen  $9,6 \pm 2,6$  Monate ( $n=25$ ; Median 3,4 Monate). Das Geschlecht zeigte keine statistische Signifikanz ( $p=0,228$ ) in Bezug auf die Überlebenszeit (**Tab. 49**).

**Tab. 49** Patientengruppe ( $n=41$ ) unterteilt nach Geschlecht und deren Überlebenszeiten

Geschlecht	n [%]	Mittlere ÜZ $\pm$ s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Männlich	16 (39,0)	$5,6 \pm 1,9$	0,1-24	2,4	0,228
Weiblich	25 (61,0)	$9,6 \pm 2,6$	0-49,2	3,4	

*n: Anzahl ( $n=41$ ); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)*

#### 5.3.2 Primärtumorentität

Der häufigste metastasierende Primarius mit 13 Fällen (31,7%) stellte in der Gruppe das Mammakarzinom dar. Es wies auch die längste mittlere ÜZ (14,8 Monate) auf. Danach folgten mit jeweils fünf Fällen das Nierenzell- und Prostata-Ca. Mit je fünf Fällen konnte ein Bronchial- und Harnblasen-Ca gesichert werden. Dann folgten in abnehmender Häufigkeit die anderen Primärtumoren (**Tab. 50**).

**Tab. 50** Überlebenszeiten der Patienten unterteilt nach Primärtumorentität ( $n=195$ )

Primärtumor	n [%]	Mittlere ÜZ $\pm$ s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Mamma-Ca	13	$14,8 \pm 4,3$	0,3-49,2	8,3	0,009
Nierenzell-Ca	5	$4,1 \pm 1,7$	1,8-10,7	2,4	
Prostata-Ca	5	$10,8 \pm 5,0$	1,4-24,0	4,7	
Bronchial-Ca	4	$6,9 \pm 5,8$	0,1-24,1	0,9	
Rektum-Ca	1	0,8	-	0,8	
CUP	2	$2,5 \pm 1,5$	1,0-3,9	1,0	
GIT-Tumor	1	0,9	-	0,9	
Ovarial-Ca	1	2,2	-	2,2	
Sarkome	2	$4,2 \pm 1,5$	2,7-5,7	2,7	
Harnblasen-Ca	4	$1,1 \pm 0,5$	0,3-2,6	0,4	
Sonstige	3	$4,1 \pm 3,6$	0-11,2	1,1	
Gesamt [%]	41 (100)	$8,0 \pm 1,8$	0-49,2	2,6	

*n: Anzahl ( $n=41$ ); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)*

Die verschiedenen Entitäten an Primärtumoren die spinal metastasieren, zeigen eine prognostische Relevanz in Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten ( $p=0,009$ ). Beim paarweisen Vergleich nach dem Log-rank-Test zwischen den einzelnen Primärtumoren, zeigte sich, dass z.B. Patienten mit einem Mamma-Ca signifikant längere ÜZ aufwiesen als Patienten mit einem Rektum-Ca ( $p=0,022$ ) Harnblasen-Ca ( $p=0,001$ ) oder Tumore des GIT.

### 5.3.3 Neurologischer Status (Frankel-Score)

Bei 51,2 % der Patienten ( $n=21$ ) bestand zum Aufnahmezeitpunkt ein Querschnittssyndrom, worunter acht Fälle einen kompletten (Frankel Grad A) zeigten. Dieser lag meist schon länger als 24h vor und stellte daher eine Kontraindikation für eine OP dar. Weitere 13 Fälle wiesen einen inkompletten Querschnitt auf (Frankel Grad C-D). Bei nahezu 50% zeigte sich eine normale Motorik und Sensibilität (Frankel E). Betrachtet man die dazugehörigen ÜZ, so zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p\leq 0,0001$ ). Bei Existenz eines neurologischen Defizits (Frankel A-D) traten signifikant kürzere ÜZ auf, als bei Patienten ohne Neurologie (Frankel Grad E) (**Tab. 51**).

**Tab. 51** Neurologischer Status der nicht operierten Patientengruppe ( $n=41$ )

Grad nach Frankel	n [%]	Mediane ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ p
<b>A</b> Kompletter Querschnitt	8 (19,5)	1,1±0,3	0-2,2	0,9
<b>B</b> Keine M, Restsensibilität	-	-	-	-
<b>C</b> Inkompletter QS, KG<3	5 (12,2)	2,7±0,7	0,4-4,7	2,6
<b>D</b> Inkompletter QS KG>3	8 (19,5)	12,4±6,4	0,3-49,2	2,1
<b>E</b> Kein neurologisches Defizit	20 (48,8)	10,4±2,3	0,3-34,9	5,7
<b>Gesamt [%]</b>	41 (100)	8,0±1,8	0-49,2	2,6

KG: Kraftgrad; M: Motorik; QS: Querschnitt; n: Anzahl ( $n=41$ ); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.3.4 Schmerz

Bei rund 98% ( $n=40$ ) der nicht-operativ behandelten Patienten bestanden zum stationären Aufnahmezeitpunkt Schmerzen. Lediglich ein Patient gab keine Schmerzen an. Wie auch bei der operativ behandelten Gruppe, wurde auf eine genauere Unterteilung nach Lokalisation oder Charakter der Schmerzen verzichtet. Anhand der VAS-Skala konnte ein durchschnittlicher Gesamtscorewert von 5,15 ermittelt werden, wobei die Werte auf der Skala von 0 bis 10 zwischen zwei und acht lagen. Da in dieser Patientengruppe keine Operationsindikation gestellt wurde, verlegte man die Patienten schnellstmöglich in andere Abteilungen, um weitere konservative Maßnahmen auszuschöpfen oder eine Vorstellung in der Klinik für Strahlentherapie einzuleiten um ggf. eine Radiotherapie durchzuführen (**Tab. 52**).

**Tab. 52** Darstellung der Schmerzen zur stationären Aufnahme anhand der VAS-Skala (n=41)

Schmerzen	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
Anzahl n [%]	1 (2,4)	12 (29,3)	23 (56,1)	5 (12,2)	-

### 5.3.5 Karnofsky-Index in Bezug auf die Überlebenszeit

Einen signifikanten Einfluss ( $p \leq 0,0001$ ) auf das Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen zeigte der Karnofsky-Index. Je höher der erhobene KPS lag, desto höher war auch die erreichte Überlebenszeit. Die höchste mediane ÜZ (10,7 Monate) zeigten Patienten mit einem KPS von 80% (n=13). Die niedrigste mediane ÜZ (0,03 Monate) hingegen fand sich bei Patienten mit dem niedrigsten KPS von 30% (n=2). Die **Tab. 53** zeigt die einzelnen Verteilungen im Detail mit den dazugehörigen Überlebenszeiten.

**Tab. 53** Karnofsky-Index postoperativ mit den dazugehörigen Überlebenszeiten (n=195)

Karnofsky-Index (KPS)	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
30%	2 (4,8)	1,3±1,3	0-2,6	0,03	<b>≤0,0001</b>
40%	12 (29,3)	1,1±0,2	0,1-2,2	0,9	
50%	3 (7,3)	2,5±0,3	2,1-3,2	2,3	
60%	4 (9,8)	14,0±6,9	2,7-31,7	3,4	
70%	7 (17,1)	7,7±3,0	0,3-24,1	4,7	
80%	13 (31,7)	15,1±4,1	1,1-49,2	10,7	
Gesamt [%]	41 (100)	8,0±1,8	0-49,2	2,6	

n: Anzahl (n=41); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 5.3.6 Therapie

Von den 41 nicht operativ behandelten Patienten erhielten die meisten Patienten eine Bestrahlung (61%). Bei 32% wurde die konservative Therapie optimiert (z.B. durch verbesserte Schmerzmedikation). Außerdem erhielten drei ein Korsett und vier einen Stiffneck, um den jeweiligen betroffenen Wirbelsäulenabschnitt zu stabilisieren und eine Querschnittssymptomatik zu verhindern (**Tab. 54**).

**Tab. 54** Therapieoptionen der nicht operierten Patientengruppe (n=41)

Therapie	n [%]	Mittlere ÜZ±s	Spanne	Mediane ÜZ	p
Bestrahlung	25 (61,0)	7,9±2,5	0,1-49,2	2,4	0,935
Konservative Therapie optimieren	13 (31,7)	8,2±2,9	0,9-34,9	2,7	
Andere	3 (7,3)	8,0±5,4	0-18,3	5,7	
Gesamt	41 (100)	8,0±1,8	0-49,2	2,6	

n: Anzahl (n=41); Mittlere / Mediane Überlebenszeit (Monate); s: Standardabweichung (Monate)

### 6 Diskussion

#### 6.1 Einführung

Die Behandlung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen ist weiterhin umstritten (Wise et al. 1999). Die konservative Behandlung muss gegenüber der chirurgischen Optionen anhand von Faktoren und klar definierten Zielen abgewogen werden (Wise et al. 1999). Durch Fortschritte in der Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie hat sich das Überleben von Patienten, nach der Diagnose eines bösartigen Tumors, verbessert (Finkelstein et al. 2003, Kröber et al. 2004, Riegel et al. 2002). Bei verlängerter Lebenserwartung, ist für die Behandlungsentscheidung die Qualität der verbleibenden Lebensdauer von größter Bedeutung (Klekamp und Samii 1998, Sundaresan et al. 1985, Sundaresan et al. 2002, Wise et al. 1999, Weigel et al. 1999). Aufgrund der deutlichen Verbesserung der bildgebenden Diagnostikmethoden ist eine frühere Erkennung und Behandlung der Primärtumoren bzw. deren Metastasen möglich (Hosono et al. 2005).

Die präoperative Beurteilung der Gesamtprognose und Lebenserwartung des Patienten ( $\geq 3$  Monate), stellt den wohl wichtigsten Faktor für alle weiteren onkochirurgischen Therapieoptionen dar (Schaser et al. 2007). Davon abgesehen steht bei stärksten Schmerzen und neu eingetretenem sensomotorischen Querschnittssyndrom eine chirurgische Akutbehandlung an (Schaser et al. 2007). Vor jeglichen chirurgischen Eingriffen, sollte individuell die Einschätzung des Tumorstadiums, das Ausmaß der extraspinalen Tumorlast, das Potenzial der möglichen Lebensqualitätsverbesserung, der Allgemeinzustand des Patienten beachtet und mögliche Komorbiditäten berücksichtigt werden (Schaser et al. 2007).

In den vergangenen Jahren haben daher zahlreiche Autoren durch Erstellung und Anwendung verschiedener prognostischer Scores versucht, die Komplexität dieser Entscheidung zu erleichtern. Dabei werden verschiedene Patienten- und tumorspezifische Faktoren berücksichtigt (Schaser et al. 2007). Scoring-Systeme sollen die Behandlung spinaler Metastasen vereinfachen und angemessener gestalten (Gasbarrini et al. 2010).

Angesichts der steigenden Überlebenszeiten, der Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten, sowie der ständigen Weiterentwicklung in der Medizin stellt sich die Frage, welche Therapie bei spinalen Metastasen die angemessenste ist.

Die vorgelegte Arbeit analysiert nun im fortführenden Diskussionsteil vorwiegend die gewonnen Ergebnisse der Operationsgruppe (n=195). Bei Gelegenheit, wird dabei auch auf einzelne Punkte der Gesamtpatientengruppe bzw. konservativen Gruppe zurückgegriffen.

## 6.2 Überlebensrate anhand der Alters- und Geschlechterverteilung

Spinale Metastasen zeigten in rund 80% der Fälle (n=162) ein bevorzugtes Auftreten in den Altersgruppen über 50 Jahre, mit Altersgipfel in der Gruppe der 60-69-Jährigen (n=84). Das Durchschnittsalter der Gesamtpatientengruppe (n=236) lag bei  $59,2 \pm 0,9$  Jahren (Altersmedian 62,2 Jahre). Die Verteilungen in den Altersgruppen lassen sich auch auf die Operationsgruppe (OP-Gruppe; n=195) übertragen, bei der das durchschnittliche Alter bei  $58,9 \pm 0,9$  (Altersmedian 61,6 Jahre) lag. 79% der Patienten (n=154) waren zur OP über 50 Jahre alt. Das operative Durchschnittsalter, der betrachteten OP-Gruppe, zeigte eine gute Vergleichbarkeit mit den Daten aus der Literatur, in denen es mit 51 bis 66,5 Jahren angegeben wird (Arrigo et al. 2011, Finkelstein et al. 2003, Ibrahim et al. 2008, Li et al. 2009, North et al. 2005, Pointillart et al. 2010, Sundaresan et al. 2002, Ulmar et al. 2007a, Villavicencio et al. 2005, Wai et al. 2003, Weigel et al. 1999, Tomita et al. 2001, Tokuahsi et al. 2009).

Frauen zeigen im Vergleich zu Männern, unabhängig vom Primärtumor betrachtet, eine höhere Überlebenszeit (ÜZ) (Schaser et al. 2007). Bei Betrachtung der OP-Gruppe konnte dies ebenfalls bestätigt werden. So lag bei Frauen die postoperative mediane ÜZ mit 6,9 Monaten über denen der Männer mit 4,8 Monaten ( $p=0,036$ ). Männer sind häufiger von spinalen Metastasen betroffen als Frauen (6:4) (Josten und Franck 2009). In der Gesamtpatientengruppe betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen 1,4:1, was ein tendenziell bevorzugtes Auftreten spinaler Metastasen bei Männern im Einzugsgebiet der Neurochirurgischen Klinik in Jena zeigt. Das Verhältnis zwischen Männern (n=123) und Frauen (n=72) betrug in der OP-Gruppe sogar 1,7:1. Ein Grund für diese Verteilung, könnte sein, dass Frauen häufiger Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen als Männer. Denn durch eine Primärtumorfrüherkennung kann eine frühzeitige Therapie eingeleitet werden, wodurch die Aussichten auf ein Langzeitüberleben besser sind. Je weiter ein Primärtumor fortgeschritten ist, desto höher ist das Risiko für eine Metastasierung. Für die Annahme, dass Männer seltener Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen werden somit Tumore zumeist in einem späteren fortgeschrittenem Stadium mit Metastasen entdeckt. Dies führt zu einer schlechteren Prognose und könnte das häufigere Auftreten von spinalen Metastasen bei Männern erklären. Weiterhin könnten unterschiedlich ansprechende Therapiemethoden bei geschlechtsspezifischen Tumoren eine Rolle spielen, bei denen für Frauen bessere Ergebnisse erzielt werden als für Männer. Für die Verteilungen müssten weitere geschlechtssensible und geschlechtsspezifische Aspekte berücksichtigt werden. Kleinere Studien mit Fallzahlen unter 100 zeigten ausgeglichene Geschlechtsverhältnisse. Bei Fallzahlen über 100, wies lediglich



die Studie von Ibrahim et al. (2008) ein gleiches Geschlechterverhältnis auf. Alle anderen Studien zeigen die angesprochene Tendenz für das männliche Geschlecht. Die Altersspanne liegt in den Studien zwischen 9 und 93 Jahren. Finkelstein et al. (2003) konnten belegen, dass für das männliche Geschlecht ein um 48% erhöhtes Risiko besteht zu jedem Zeitpunkt nach der OP zu versterben. Weiterhin gaben sie an, dass bei zunehmendem Alter ein proportional ansteigendes Risiko besteht, postoperativ zu versterben. (Finkelstein et al. 2003). Zusammenfassend fand die Betrachtung der Alters- und der Geschlechterverteilung eine gute Vergleichbarkeit der eigenen Studienergebnisse mit denen in **Tab. 55** aufgeführten Studien.

**Tab. 55** Vergleich der Alters- und Geschlechterverteilung zwischen verschiedenen Studien

Studie	n (m/w)	Mittleres Alter	Altersmedian	Spanne
Eigene Studie	195 (123/72)	58,9 Jahre	61,6 Jahre	8,7-83,1 Jahre
Arrigo et al. 2011	200 (122/78)	58,9 Jahre	-	19-89 Jahre
Finkelstein et al. 2003	987 (/?/?)	60,3 Jahre	62,5 Jahre	23,1-92,2 Jahre
Holman et al. 2005	139 (85/54)	-	55 Jahre	12-83 Jahre
Ibrahim et al. 2008	223 (*)	61 Jahre	60 Jahre	32-84 Jahre
Jansson und Bauer 2005	282 (195/87)	-	66 Jahre	23-93 Jahre
Li et al. 2009	157 (93/64)	57 Jahre	-	20-79 Jahre
North et al. 2005	61 (34/27)	52,4 Jahre	-	15-82 Jahre
Pointillart et al. 2010	142 (81/61)	61,8 Jahre	-	28-89 Jahre
Sundaresan et al. 2002	82 (44/36)	56 Jahre	55 Jahre	22-81 Jahre
Ulmar et al. 2007a	217 (114/103)	60,8	61,2	24,9-85,6 Jahre
Weigel et al. 1999	76 (38/38)	59 Jahre	-	31-87 Jahre
Wise et al. 1999	80 (38/42)	-	55,6 Jahre	20-84 Jahre
Tokuhashi et al. 2009	183 (122/61)	66,5 Jahre	-	20-83 Jahre
Tomita et al. 2001	67 (31/36)	56,3 Jahre	-	32-73 Jahre

n: Anzahl der operierten Studienteilnehmer; m: männlich; w: weiblich

\*gleiches Verhältnis zwischen Männern und Frauen

Außerdem fand Chi et al. (2009) in einer aktuellen randomisierten Studie heraus, dass das Alter eine wichtige Variable bei der Vorhersage der Erhaltung der Gehfähigkeit und dem Überleben von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen darstellt. Mit zunehmendem Alter sind die Erfolgsaussichten einer Operation gleichwertig mit einer alleinigen Bestrahlung zu sehen (Chi et al. 2009). Operierte Patienten, welche jünger als 65 Jahre waren, wiesen eine signifikant längere Gehfähigkeit und ÜZ auf als Patienten mit alleiniger Bestrahlung.

### 6.3 Vergleich der Primärtumoren

In der eigenen Studie zeigte sich, dass überwiegend Patienten mit Mamma-, Nierenzell-, Prostata- und Bronchial-Ca sowie unbekanntem Primärtumor (CUP) aufgrund spinaler Metastasen operiert wurden. Diese fünf Tumore stellten 63% der OP-Gruppe dar. Die eigenen Ergebnisse decken sich weitestgehend mit denen der in der Literatur angegebenen Entitätsverteilungen wobei anzumerken ist, dass diese fünf Primärtumoren, zwischen 52 und 74%

(Mittelwert: 65%), am häufigsten operationspflichtige Wirbelsäulenmetastasen verursachen (Arrigo et al. 2011, Finkelstein et al. 2003, Holman et al. 2005, Hosono et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, Jansson und Bauer 2006, Li et al. 2009, Pointillart et al. 2010 und Ulmar et al. 2007a). Im Vergleich zu den Ergebnissen von Ulmar et al. (2007a) finden sich in der vorliegenden Arbeit 16 % weniger Patienten mit einem Mamma-Ca. Für die unterschiedlichen Häufigkeiten können neben regionalen Schwankungen weitere Ursachen wie genetische Prädispositionen und Risikofaktoren, wie bspw. Übergewicht und Rauchen, verantwortlich sein, welche mit abweichenden Erkrankungswahrscheinlichkeiten einhergehen. Auch eine individuelle Indikationsstellung für eine Wirbelsäulenoperation kann den Häufigkeitsunterschied erklären. In den zwei retrospektiven Studien von Holman et al. (2005) und Li et al. (2009) fand sich wie auch in dieser Arbeit, das Nierenzell-Ca als häufigster Primarius.

### **6.4 Primärtumorentität und deren Überlebenszeiten**

Einer der entscheidenden prognostischen Determinanten ist die zugrunde liegende Primärtumorentität (Schaser et al. 2007). Die Entität des an die Wirbelsäule metastasierenden Primärtumors zeigte nicht nur in dem vorliegenden Gesamtkollektiv (n=236) sondern auch in der OP-Gruppe (n=195) eine hohe prognostische Relevanz auf das Gesamtüberleben bzw. postoperative Überleben ( $p \leq 0,0001$ ). Betrachtet man die verschiedenen chirurgischen und adjuvanten Behandlungsstrategien der Primärtumoren, das unterschiedliche Verhalten der Metastasierung (ossär und viszeral) der Primärtumoren oder auch das individuelle Ansprechen der spinalen Metastasen auf Strahlen- oder Chemotherapie, in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius, so scheinen die Ergebnisse nachvollziehbar zu sein. Patienten mit einem Mamma-Ca zeigten in der vorliegenden Arbeit signifikant längere ÜZ, als Patienten mit bspw. einem Nierenzell- ( $p=0,008$ ) oder Bronchial-Ca ( $p \leq 0,0001$ ). Hinsichtlich der Primärtumorentität zeigten sich große Unterschiede im postoperativen Überleben. Die längsten postoperativen medianen ÜZ fanden sich bei Patienten mit einem Mamma-Ca (18,4 Monate), Hoden-Ca (18,9 Monate) oder einem Lymphom (25,7 Monate). Im Gegensatz dazu lagen die medianen ÜZ bei Tumoren des GIT, CUP, einem Bronchial-Ca oder Harnblasen-Ca bei nur 3,7; 3,0; 4,5 und 1,3 Monaten. Anzumerken ist hierbei, dass man das heterogene Patientenkollektiv und die schwankende Häufigkeit der einzelnen Primärtumorentitäten berücksichtigen sollte. Die Literaturangaben bekräftigen die Signifikanz der histologischen Entität des Primärtumors und seiner prognostischen Relevanz auf die Überlebenszeit (Hosono et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, Leithner et al. 2008, Schaser et al. 2007, Ulmar et al. 2007a). In der von Ulmar et al. (2007a) veröffentlichten Studie mit 217 operierten Patienten zeigten

Patienten mit einem Prostata-Ca die längsten medianen ÜZ (18,2 Monate), gefolgt vom Mamma-Ca (17,1 Monate). Hingegen wiesen Patienten mit einem Nierenzell-Ca, Bronchial-Ca oder unbekanntem Primum vergleichsweise schlechtere mediane ÜZ auf (zwischen 3,5 und 7,3 Monaten). Ibrahim et al. (2008) bestätigen ebenso in ihrer multizentrischen internationalen prospektiven Studie mit 223 Patienten, dass der jeweilige Primärtumor signifikant das postoperative Überleben beeinflusst ( $p < 0,001$ ). Die längste mediane ÜZ fand sich hier bei Patienten mit einem Mamma-Ca (21,7 Monate), wohingegen Patienten mit einem Bronchial-Ca nur eine mediane ÜZ von 4 Monaten hatten. Zahlreiche Studien belegen die signifikant schlechten ÜZ von Patienten mit einem Bronchial-Ca oder Melanom (Hosono et al. 2005, Rachbauer et al. 1996, Schaser et al. 2007, Weigel et al. 1999). Auch in der eigenen Studie trat eine schlechte Prognose bei dem Bronchial-Ca auf (mediane ÜZ 3,0 Monate).

Mit deutlich besseren medianen ÜZ stellten Hosono et al. (2005) eine Studie ( $n=165$ ) vor, wonach die postoperativen medianen ÜZ 51,1 Monate beim Schilddrüsen-, 34,2 Monate beim Nierenzell-, 21,3 Monate beim Mamma-, 12,9 Monate beim Kolon- und 9,9 Monate bei einem Bronchial-Ca betrugen. Für Sarkome betrug das mediane Überleben 10,9 Monate. Hosono et al. (2005) begründeten die guten ÜZ im Vergleich zu früheren Studienergebnissen damit, dass heutzutage eine deutliche Verbesserung der bildgebenden Diagnostikmethoden und die damit verbundene frühere Erkennung und Behandlung der Primärtumoren bzw. deren Metastasen möglich ist. Kritisch anzumerken sind die recht hohen ÜZ der Patienten, die zwischen 1985 und 2001 behandelt wurden. Festzustellen ist aber, dass die angewendeten OP-Indikationen sich mit denen in der in der Literatur angegeben und der eigenen Arbeit decken.

Zwischen den verschiedenen Primärtumoren und dem Auftreten spinaler Metastasen zeigen sich Unterschiede in der Prognose (Schaser et al. 2007). Hirabayashi et al. (2003) ordnen anhand der ÜZ die Patienten mit einem Prostata- oder Schilddrüsen-Ca sowie Myelom der Gruppe mit günstigerer Überlebensprognose zu. Dagegen werden das Bronchial, Mamma-, Nierenzell-, Magen-, Leber-, Ösophagus- und Pankreas-Ca einer ungünstigen Prognosegruppe zugeordnet. Hosono et al. (2005) unterteilt dagegen die Primärtumoren, anhand ihrer medianen ÜZ, in zwei Gruppen. Zum einen die Gruppe mit einer medianen ÜZ  $> 20$  Monaten (Mamma-, Nieren-, Prostata-, Schilddrüsen-Ca und Myelom) und zum anderen die Gruppe mit  $< 20$  Monaten (Bronchial-, Leber-, Kolon-, Magen-, Uterus-, Gallenblasen-, Thymus-, Pankreas und Ösophagus-Ca sowie dem Sarkom und Patienten mit unbekanntem Primum). Bei der Zuordnung zu den Gruppen fanden keine prognostischen Scores Anwendung.

Hohe postoperative ÜZ werden nach operativer Versorgung von Metastasen beim Lymphom,

Myelom, Schilddrüsen-, Prostata- und Mamma-Ca angegeben, wohingegen beim Melanom, Tumoren des GIT, Bronchial-, Leber- und Pankreas-Ca schlechtere Überlebensprognosen auftreten (Bartels et al. 2007, Hosono et al. 2005, Leithner et al. 2008, Tatsui et al. 1996, Weigel et al. 1999, Pointillart et al. 2010). Überdies bestimmten einige Studien die Überlebensraten der Primärtumoren. Ulmar et al. (2007a) demonstrierte hohe postoperative 1-Jahresüberlebensraten (JÜR) für das Mamma-, Prostata- und Schilddrüsen-Ca (63%, 56% und 80%). Dagegen zeigten das Nierenzell- und Bronchial-Ca 1-JÜR von 18-33%. Patienten mit spinalen Metastasen bei unbekanntem Primum (CUP) wiesen mit 10% die schlechteste Prognose auf. In der vorliegenden Arbeit fanden sich die höchsten postoperativen 1-JÜR, unter den sechs numerisch am häufigsten Primärtumoren, beim Mamma-, Nierenzell- und Prostata-Ca ( $58 \pm 10$ ,  $32 \pm 8\%$ ,  $26 \pm 9\%$ ). Die schlechteste Überlebensrate fand sich bei Patienten mit einem CUP-Syndrom ( $9 \pm 9\%$ ). In der aktuellen prospektiven Studie von Pointillart et al. (2010) zeigten Patienten mit einem Mamma-Ca oder hämatologischen Primärtumor (Myelom oder Lymphom) 1-JÜR von 61% bzw. 54%, verglichen mit 22% bei metastasierendem Bronchial-Ca und 7% bei Uterus-Ca und gastrointestinalen Tumoren.

Von den 195 operierten Patienten lebten nach einem Jahr 31,8% ( $n=62$ ) und nach zwei Jahren noch 20% ( $n=39$ ). Das mittlere Gesamtüberleben in dieser Arbeit betrug nach der OP  $19,1 \pm 2,9$  Monate (Median 5,4 Monate). Dieser Wert ist vergleichbar mit anderen Studien (Ulmar et al. 2007a, Wise et al. 1999). Für Patienten mit einer konservativen Therapie lag das Überleben bei nur  $8,0 \pm 1,8$  Monaten (Median 2,6 Monate). Weiterhin zeigte sich, dass trotz der nicht zukunftssträchtigen Verlängerung der ÜZ Patienten die eine OP erhielten, mit oder ohne zusätzliche adjuvante Therapiemaßnahmen, länger lebten (median 4,8-13,7 Monate), als Patienten die nur eine Radiotherapie oder konservative Maßnahmen bekamen (median 1,8-2,7 Monate). Unter diesen Aspekten scheint die Anwendung einer OP gerechtfertigt zu sein und in weiteren prospektiven Studien zu untersuchen (**Tab. 15 S. 41**).

### 6.5 Metastasenlokalisation

Der thorakale Wirbelsäulenabschnitt bestätigt sich auch in der vorliegenden Arbeit mit 54% ( $n=106$ ) als Prädilektionsort für symptomatische spinale Metastasen. Übereinstimmend mit zahlreichen Studien stellt dieser den am meisten befallenen Wirbelsäulenabschnitt dar (Hirabayashi et al. 2002, Ibrahim et al. 2008, Pointillart et al. 2010, Ulmar et al. 2007a). Das gehäufte Auftreten thorakaler Metastasen ist wohlmöglich durch anatomische Begebenheiten zu erklären und weil dieser Abschnitt aus den meisten Wirbelkörpern ( $n=12$ ) besteht und damit ein höheres Risiko für eine Metastasierung besteht. Als zweithäufigste Lokalisation

treten in 15 bis 37,3% lumbale Läsionen auf, gefolgt vom Zervikalbereich. Mit 1-7,3 % ist der Sakralbereich am seltensten betroffen. In älteren Studien wurde die LWS als häufigster Lokalisationsort angegeben (Schaberg und Gainor 1985, Comey et al. 1997). Zusammenfassend zeigt sich, dass in 45-72% Metastasen thorakal, gefolgt von 15-37% lumbal, 12-21% zervikal und 1-7% sakral auftreten (**Tab. 56**).

**Tab. 56** Metastasenlokalisierung der operierten Patienten

Lokalisation	Eigene Studie n [%]	Hirabayashi et al. 2002 n [%]	Ibrahim et al. 2008 n [%]	Pointillart et al. 2010 n [%]	Ulmar et al. 2007 n [%]
Zervikal	35 (17,9)	10 (12)	36 (16)	43 (20,9)	25 (11,5)
Thorakal	106 (54,4)	58 (72)	100 (45)	104 (50,5)	111 (51,2)
Lumbal	50 (25,6)	12 (15)	78 (35)	44 (21,4)	81 (37,3)
Sakral	4 (2,1)	1 (1)	9 (4)	15 (7,3)	-

*n: Anzahl (Prozent)*

## 6.6 Primärtumorentität und Lokalisationshöhe der Metastase

Unter den sechs häufigsten Primärtumoren traten am zahlreichsten behandlungsbedürftige Metastasen des Nierenzell-Ca in der BWS und LWS auf (19 bzw. 13 von 38 Fällen). Beim Mamma- und Bronchial-Ca war die BWS, mit mindestens 50%, der bevorzugte Lokalisationsort. In der Studie von Ulmar et al. (2007a) verhielt es sich umgekehrt. Dort wies das Mamma-Ca die meisten Metastasen in der BWS und LWS (31 bzw. 22 von 62 Fällen) auf. An zweiter Stelle folgte das Nierenzell-Ca, bei dem in 20 der 39 Fälle die BWS bzw. in 17 der 39 Fälle die LWS befallen war. Kröber et al. (2004) zeigten in ihrer Studie, dass das Mamma- und Bronchial-Ca die höchste Rate für Metastasen der BWS aufweisen. Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen von Gilbert et al. aus dem Jahr 1978. Patienten mit einem Mamma-, Nierenzell-, Bronchial- und Prostata-Ca zeigten im vorliegenden Kollektiv die höchsten Raten an Metastasen in der BWS (50-57%). Bei Ulmar et al. (2007a) zeigten sich ähnliche Verteilungen der vier Tumore auf die BWS (41-67%). Eine genaue Vorhersage, dass bestimmte Primärtumoren nur in bestimmte Wirbelsäulenbereiche metastasieren, ist aus diesen Ergebnissen nicht ersichtlich, lediglich deuten einige Primärtumore darauf hin wie bspw. das Mamma- und Bronchial-Ca, die in 50-56% die BWS bestrafen. Größere Patientenkollektive müssten untersucht werden, um die Annahme zu bestätigen. Weiterhin sollte man bedenken, dass die Metastasen nicht nur solitär, sondern in vielen Fällen multipel auftreten und bei der OP-Gruppe lediglich die behandlungsbedürftige Wirbelsäulenmetastase analysiert wurde.

Durch die Illustration der Wirbelsäulenmetastase als manifest gewordene Generalisation einer malignen Systemerkrankung, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Lokalisation der operierten Metastasen keine wesentliche Rolle für das Überleben spielt. In Bezug auf der

Lokalisation der therapierelevanten Metastasen, zeigten die eigenen Ergebnisse keine prognostische Signifikanz ( $p > 0,05$ ). Auch die gruppenspezifische Untersuchung der sechs häufigsten Primärtumoren zeigte keine statistische Signifikanz. Im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie geben auch Sioutos et al. (1995) und Ulmar et al. (2007) aufgrund ihrer chirurgisch behandelten Patienten mit spinalen Metastasen an, dass der therapierelevante Wirbelsäulenabschnitt in keiner signifikanten Weise das postoperative Überleben beeinflusst.

### 6.7 Operation

Vor Jahrzehnten war die Rolle der Chirurgie bei metastatischen Rückenmarkskompressionen, auf die posteriore Laminektomie, zur neurologischen Dekompression, begrenzt (Meyer et al. 2010). In den letzten Jahren haben allerdings bedeutende Fortschritte in der Technik zu verbesserten Behandlungsergebnissen geführt (Bilsky et al. 1999, Meyer et al. 2010). Das chirurgische Behandlungsparadigma hat sich mit der Bewegung von der alleinigen Laminektomie zur ventralen Dekompression und instrumentierter Stabilisierung deutlich verändert. Eine Tumorresektion und die Stabilisierung der Wirbelsäule offenbaren spannende Verbesserungen für tumorbedingte und mechanische Rückenschmerzen (Chataigner und Onimus 2000). Bei einem schlechten Allgemeinzustand (KPS  $< 40$  oder Tokuhahsi-Score  $< 8$ ), sollten, der Chirurgie gegenüber, palliative Behandlungen, wie bspw. die Radiotherapie, bevorzugt werden (Chataigner und Onimus 2000). Das chirurgische Vorgehen hängt weitestgehend von der Lokalisation, dem Ausmaß der Wirbelkörpermetastasen sowie dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Die dorsale Stabilisierung in Kombination mit einer Laminektomie wurde bei Patienten mit fortgeschrittener Grunderkrankung bevorzugt, da eine hervorgerufene Belastung der Patienten durch diesen Eingriff geringer ist (Hessler et al. 2007). Allerdings ist bei so einem Eingriff das Ausmaß der Tumorentfernung eingeschränkt. Neben stabilisierenden ventralen bzw. dorsoventralen Instrumentationen sind palliative dorsale Verfahren mit und ohne Stabilisierung beschrieben (Constans 1983, Klekamp und Samii 1998, Livingston und Perrin 1978). Als wichtiges Entscheidungskriterium für die Festlegung einer Operationsstrategie ist die zu erwartende Überlebenszeit zu sehen. Riegel et al. (2002) begründen dies damit, dass durch eine Behandlung der spinalen Metastasen der natürliche Verlauf der malignen Grunderkrankung nicht beeinflusst werden kann.

Die Tumorchirurgie an der Wirbelsäule ist in bis zu 98% der Fälle ein palliativer Ansatz (Dominkus et al. 1998, Haag 2000). Verbesserungen in den Operationsansätzen und der Anästhesie haben zu einer reduzierten Morbidität geführt (Meyer et al. 2010). In den letzten Jahren sind zunehmend „aggressivere“ Operationsstrategien, mit dem Ziel der lokalen

Sanierung und Stabilisierung bei Wirbelsäulenmetastasen, publiziert wurden (Dominkus et al. 1998, Harrington 1984, Harrington 1997, Patchell et al. 2005, Weigel et al. 1999). Speziell transthorakale Verfahren mit Wirbelkörperersatz können mit einer Morbidität von 25% und Mortalität von bis zu 30% verbunden sein (Martin et al. 1999, Sioutos et al. 1995). Die intra-operative Mortalität der neurochirurgischen Universitätsklinik in Jena liegt bei 0% und die perioperative Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage bei 10,8% (21 von 195 Patienten). In der Literatur finden sich vergleichbare perioperative Mortalitätsraten (bis 30 Tage nach OP) von 3-16% (Arrigo et al. 2011, Hessler et al. 2007, Hirabayashi et al. 2002, Ibrahim et al. 2008, Patchell et al. 2005, Rachbauer et al. 1996, Rompe et al. 1993, Weigel et al. 1999). Somit belegen die Ergebnisse den berechtigten Stellenwert einer chirurgischen Behandlung.

Noch immer wird die Indikation für ein operatives oder nicht-operatives Vorgehen kontrovers diskutiert. Um Aussagen über die postoperativen ÜZ treffen zu können, sind daher weitere prospektive Studien zu diesem Thema sinnvoll. Die Indikation für das jeweilige operative Verfahren in der vorliegenden Arbeit wurde anhand des Allgemeinzustandes des Patienten, der klinischen Symptome, der Tumorlokalisation und der Beurteilung und Erfahrung des Operators gestellt. Trotz einiger Versuche das therapeutische Vorgehen zu systematisieren, wird die Entscheidung für oder gegen eine OP, häufig auf individueller Basis, unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren getroffen. Dabei ist die OP-Indikation, in Abhängigkeit von der Prognose des Tumorgrundleidens zu stellen. Betrachtet man das Verteilungsverhältnis der OP-Gruppe (n=195), so wurden 48,2% (n=94) der Patienten stabilisiert und 49,7% (n=97) nicht. Folglich könnte man von einer individualbasierten Therapieentscheidung sprechen.

Zahlreiche retrospektive Studien haben das Ergebnis der OP in Bezug auf Schmerzlinderung, neurologische Veränderung, Überleben und Komplikationen untersucht (Helweg-Larsen 1996, Klekamp und Samii 1998, Sundaresan et al. 2002 Sundaresan et al. 1985, Wai et al. 2003, Wise et al. 1999). Auch zeigt die prospektive Studie von Falicov et al. (2006) deutlich, dass eine chirurgische Intervention bei Patienten mit spinalen Metastasen, eine signifikante Verbesserung von Schmerzen und der allgemeinen Lebensqualität hat und diese Verbesserungen in der postoperativen Phase beibehalten werden können.

Durch die zunehmend chirurgische Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen, werden neue Techniken eingesetzt, um die Verfahren zu erleichtern und die Risiken für den Patienten zu verringern (Harel und Angelov 2010). Eine Erhebung über die Literaturergebnisse von 1964 bis 2005 von Witham et al. (2006), in Bezug auf Studien zwischen Strahlentherapie und

chirurgischer Behandlung bei Metastasen mit Spinalkanalkompression, zeigte ein verbessertes Outcome bei gleichzeitiger Anwendung aggressiverer chirurgischer Verfahren mit anteriorer Dekompression, spinaler Stabilisation und Strahlentherapie, im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie oder Laminektomie (Sciubba und Gokaslan 2006, Schasser et al. 2007).

In der Literatur zeigten sich gruppenabhängige Schwankungen, in Bezug auf die postoperativen Überlebensraten. Die postoperative mediane ÜZ wird zwischen 5 und 15,9 Monaten angegeben (Arrigo et al. 2011, Finkelstein et al. 2003, Hirabayashi et al. 2003, Holman et al. 2005, Ibrahim et al. 2007, North et al. 2005, Leithner et al. 2008, Pointillart et al. 2010, Sioutus et al. 1995, Ulmar et al. 2007, Wise et al. 1999). Die postoperative mediane ÜZ der operierten Patientengruppe dieser Arbeit lag bei 5,4 Monaten und damit im unteren Bereich der ÜZ. Wenn man die "niedrigere" mediane ÜZ dieser Arbeit mit bspw. der retrospektiven Studie von Wise et al. (1999) vergleicht, so findet sich dort eine mediane ÜZ von 15,9 Monaten. Auffällig ist, dass hierbei 57% (50 von 88) präoperativ einen Frankel Grad E aufzeigen, wo hingegen in dem operierten Patientenkollektiv dieser Arbeit nur 36% einen Frankel Grad E präoperativ aufwiesen. Daher kann man annehmen, dass Patienten mit neurologischer Störung eine verkürzte ÜZ zeigen. Weiterhin präsentierten sich andere Primärtumorverteilungen, welche ein Aspekt für die unterschiedliche Gesamtüberlebenszeit darstellt. Diese sind denkbare Gründe für die niedrigere mediane ÜZ dieser Arbeit.

### **6.8 Postoperative Symptomatik**

#### **6.8.1 Schmerz**

Die klinische Symptomatik von Wirbelsäulenmetastasen ist anfänglich am häufigsten durch das Auftreten von Schmerzen gekennzeichnet, noch bevor neurologische Störungen oder anderer Symptome auftreten (Bilsky et al. 1999). Präoperativ betrachtet lagen in fast allen Studien, mit Ausnahme von Hirabayashi et al. (2003), bei über 90% der Patienten Schmerzen vor (Holman et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, North et al. 2005, Villavicencio et al. 2005). Dabei tritt der Schmerz häufig im Bereich der Metastase auf und verstärkt sich oftmals in der Nacht oder bei Bewegung (Kröber et al. 2004). Diese Symptome können bei Patienten hohen Alters unbeachtet und fehlinterpretiert werden. Laut Wai et al. (2003) stellt der entscheidendste Faktor zur postoperativen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die Reduktion der Wirbelsäulenschmerzen dar. Akute unbeherrschbare Schmerzen, verursacht durch pathologische Wirbelkörperfrakturen, Kompression von Nervenwurzeln oder des Myelons führen somit zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität und stellen eine OP-Indikation dar.



Verschiedene Studien haben das Outcome der OP unter den Gesichtspunkten der Schmerzlinderung, neurologischer Verbesserung, Überleben und Komplikationen untersucht (Finkelstein et al. 2003). Schmerzhafte Wirbelsäulenmetastasen bei denen ein chirurgischer Eingriff indiziert war, führte in 56 - 94% der Patienten zu einer deutlichen Verbesserung bzw. Linderung der Schmerzen oder anhaltender Schmerzfreiheit (Bach et al. 1992, Harrington 1997, Hirabayashi et al. 2003, Holman et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, Landmann et al. 1992, North et al. 2005, Rompe et al. 1993, Villavicencio et al. 2005, Wai et al 2003, Weigel et al. 1999). Unser Ergebnis deckt sich dabei mit denen der anderen Studien (76,4%). Insofern kann man eine operative Therapie als gerechtfertigt ansehen.

In der operierten Patientengruppe klagten 92% (n=180) präoperativ über Schmerzen. Postoperativ profitierten 76% (n=149) hinsichtlich einer Schmerzreduktion. Weitere 21% (n=41) zeigten einen unveränderten Schmerzstatus und nur in 3% (n=5) kam es zu einer postoperativen Schmerzverschlechterung. Dabei ist zu bedenken, dass eine Schmerzlinderung eher bei Patienten mit starken Schmerzen zu erwarten ist. Durchschnittlich kam es zu einer Verbesserung um 2,0 Schmerzgrade auf der VAS-Skala (0 bis 10). Die Unterteilung nach den verschiedenen Operationsverfahren wurde hierbei vernachlässigt. Festzuhalten ist jedoch, dass zwischen Patienten die dekomprimiert (n=97) und denen die noch zusätzlich stabilisiert wurden (n=94) die Schmerzreduktionsrate gleich groß war. Insofern kann man davon ausgehen, dass die Dekompression wesentlich zur Schmerzlinderung beiträgt und nicht generell auf eine Stabilisierung zurückzuführen ist. Ebenfalls fand sich bei der postoperativen Unterteilung in zwei Schmerzgruppen, dass diejenigen mit Schmerzen zwischen 0 bis 4 auf der VAS-Skala signifikant länger leben, als Patienten mit einem Wert zwischen 5 bis 10. Diese Vorgehensweise konnte auch auf das Geschlecht angewendet werden, wonach Männer und Frauen mit geringeren Schmerzen (VAS 0 bis 4) ein signifikant längeres Überleben aufzeigten. Insgesamt muss man einen multifaktoriellen Einfluss in Betracht ziehen, bestehend aus einer optimierten Schmerztherapie, perioperativen Kortisongaben und weiteren Einflussfaktoren. Interessant wäre zu prüfen, inwiefern die Größe des Tumors einen Einfluss auf die Schmerzintensität hat. Dies ist aber anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Falicov et al. (2006) präsentieren in ihrer prospektiven Studie mit 96 Patienten, dass postoperativ eine starke Korrelation zwischen dem Grad der präoperativen Schmerzen und der Höhe der Schmerzlinderung besteht. Dabei zeigten Patienten mit mittelschweren oder schweren Schmerzen (VAS 5 bis 10) die größte Schmerzlinderung, bei einer durchschnittlichen Verbesserung von 4,81 auf der VAS-Schmerzskala. Patienten mit leichten Schmerzen

(VAS 0 bis 4) zeigten jedoch keine signifikante Verbesserung, eher eine Tendenz zur Verschlechterung der präoperativen Schmerzen. Interessanterweise zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Schmerzen in Bezug auf das Überleben (Falicov et al. 2006).

In der Literatur wird die Anwendung einer einheitlichen Schmerzskala bisher nicht angewandt. Häufig wird über eine allgemeine postoperative Schmerzlinderung gesprochen. Mit Hilfe solcher Skalen können Schmerzen über einen Zeitraum beobachtet und dokumentiert werden (Hilfiker 2010). Die retrospektive Zuordnung des Schmerzstatus in dieser Arbeit, anhand der VAS-Skala erscheint verglichen mit den Daten in der Literatur durchaus geeignet. Schmerzskalen messen jedoch nur die subjektive Schmerzintensität und geben keine Auskunft über andere Schmerzkomponenten (Hilfiker 2010). Dennoch hat sich in der Praxis gezeigt, dass sie zuverlässiger als andere Arten der Schmerzbewertung sind (Falicov et al. 2006).

### **6.8.2 Neurologie prä- und postoperativ**

Aufgrund enger anatomischer Platzverhältnisse treten im thorakalen Wirbelsäulenabschnitt vor allem rapide neurologische Verschlechterungen auf (Kröber et al. 2004). So fand Dommissie (1974) heraus, dass akute neurologische Defizite auch durch Gefäßprozesse im Bereich der segmentalen Durchblutung des vierten und neunten Wirbelkörpers verursacht werden können. Daher bezeichnete er diese Zone als „critical vascular zone of the spinal cord“ (Dommissie 1974). Der Effekt präoperativer neurologischer Defizite auf das Überleben ist bisher nicht eindeutig geklärt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass Patienten mit einem neurologischen Defizit signifikant kürzere ÜZ aufweisen als Patienten ohne Defizit ( $p=0,042$ ). Diese Hypothese wird durch Arbeiten von Wise et al. (1999) und Ghogawala et al. (2002) unterstützt. Konträr hierzu zeigen Bauer und Wedin (1995) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativer Neurologie und dem Überleben.

Der neurologische Status steht im engen Zusammenhang mit der Lebensqualität und dem Überleben der Patienten (Abraham et al. 2008, Gasbarrini et al. 2010). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit die Wirksamkeit der operativen Behandlungsstrategie anhand des neurologischen Status (Frankel-Score) untersucht. Die genaue Erfassung der prä- und postoperativen Gehfähigkeit konnte angesichts der retrospektiven Datenerhebung nicht direkt am Patienten bestimmt werden. Unter der Annahme, dass Patienten mit einem Frankel Grad D und E als gehfähig eingestuft werden, waren präoperativ 73,8% und postoperativ 80,5% der Patienten gehfähig. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen Patienten die gehfähig (Frankel Grad D-E) und denen die nicht gehfähig waren (Median 6,4 versus 3,6 Monaten;  $p=0,038$ ). Holman et al. (2005) gibt an, dass

von den präoperativ 71,2%, postoperativ gut 90% der Patienten gehfähig waren. North et al. (2005) berichtet in seiner Studie, dass sogar 96,7% der Patienten postoperativ gehfähig waren. Zusammenfassend finden sich in der Literatur Angaben mit postoperativer Gehfähigkeit zwischen 70 bis 97% (Hirabayashi et al. 2003, Holman et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, North et al. 2005, Villavicencio et al. 2005). Diese Verteilungsdifferenzen verdeutlichen, dass die Veränderungen von dem jeweiligen Patientenkollektiv bzw. dessen Zusammensetzung abhängig sind und dabei die Selektion ein entscheidender Faktor darstellt, u. a. auch wie viele Patienten präoperativ nicht gehfähig (Frankel Grad A-C) bzw. gehfähig waren. In der Studie von Hirabayashi et al. (2003) waren präoperativ 62% einem Frankel Grad zwischen A-C zugeordnet, während in anderen Studien dieser Anteil zwischen 15 und 41% liegt. Der hohe Anteil dieser Patienten, hatte zur Folge, dass bei Hirabayashi et al (2003) postoperativ nur 70,4% gehfähig und einem Frankel-Grad D-E zugeordnet werden konnten. Unterdessen andere Studien Raten von 81-97% erzielten (Holman et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, North et al. 2005, Villavicencio et al. 2005) (**Tab. 57**).

**Tab. 57** Ergebnisse einer Auswahl aktueller Studien bei chirurgischer Behandlung spinaler Metastasen und deren Veränderungen

<b>Merkmale</b>	<b>Eigene Studie 2011</b>	<b>Hirabayashi et al. 2003</b>	<b>Holman et al. 2005</b>	<b>Ibrahim et al. 2008</b>	<b>North et al. 2005</b>	<b>Villavicencio et al. 2005</b>
Anzahl (m/w)	195 (123/72)	81 (58/23)	139 (85/54)	223 (*)	61 (34/27)	58
Neurologische Verbesserung	21%	49,4%	41%	64%	?	62%
Neurologische Verschlechterung	3,6%	1,2%	5%	?	7,7%	3,4%
SZ prä-OP, n [%]	180 (92%)	63 (79%)	133 (96%)	205 (92%)	59 (97%)	53 (92%)
SZ post-OP <sup>1</sup>	76,4%	77%	94%	71%	56%	85%
BMS	26,2%	?	?	22%	26,2%	48,3
Frankel A-C prä	26,2%	61,7%	28,1%	24%	14,8%	41,4
Frankel D-E prä	73,8%	38,3%	71,2%	76%	85,2%	58,6
Frankel D-E post	80,5%	70,4%	89,9%	85%	96,7%	81%
Überlebenszeit Gesamt	Median 10,2 Monate	Median 10,6 Monate	Median 14,8 Monate	Median 11,7 Monate	Median 10 Monate	Mittlere 13 Monate
1-JÜR	47±4%	ca. 50%	54%	52%	ca. 45%	65%
Komplikationen <sup>2</sup>	19,0%	23,5%	27,3%	21%	11,5%	20,7%
Mittleres Alter	58,9 Jahre	?	?	61 Jahre	52Jahre	51 Jahre
Medianes Alter	61,6 Jahre	59,9 Jahre	55 Jahre	60 Jahre	?	?
RT post-OP	84,5%	47%	6%	45%	69%	?

m: männlich; w: weiblich; SZ: Schmerzen; prä: präoperativ; post: postoperativ; OP: Operation; n: Anzahl [%]; BMS: Blasen-Mastdarm-Störungen; JÜR: Jahresüberlebensrate; RT: Radiotherapie

\* gleiches Verhältnis zwischen Männern und Frauen

<sup>1</sup> komplette oder partielle Verbesserung der Schmerzsymptomatik

<sup>2</sup> Komplikationen intra- oder postoperativ

In der vorliegenden Arbeit zeigten 64% (n=124) präoperativ eine neurologische Störung (Frankel Grad A-D). Dieser hohe Anteil an Patienten verdeutlicht die oft ernste klinische Situation und das fortgeschrittene Tumorstadium der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt. Postoperativ traten nicht so viele neurologische Sofortverbesserungen zwischen den einzelnen Frankel-Graden auf, wie ursprünglich erwartet. Dennoch zeigte sich nach operativer Behandlung eine postoperative Verbesserung bei 21% der Patienten (26 von 124). Gründe für den niedrigen Wert könnten die hohe Zahl der postoperativen Patienten mit unveränderten neurologischen Status sein (75%; 93 von 124), worunter 61 Patienten einen Frankel Grad D zeigten. Vergleichsstudien zeigten Verbesserungen zwischen 22 - 64% an (Bilsky et al. 1999, Hirabayashi et al. 2003, Holman et al. 2005, Ibrahim et al. 2008, Klekamp und Samii 1998, Villavicencio et al. 2005). Zudem zeigten Patienten, die ohne bisherigem neurologischen Defizit operiert wurden (Frankel Grad E), in mehr als 95% ihre Funktion beibehielten (Bilsky et al. 1999, Klekamp und Samii 1998, Chataigner und Onimus 2000). Das Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit mit 97% bestätigt werden. Eindeutige Unterschiede zwischen der neurologischen Verbesserung und der verschiedenen Operationstechniken lassen sich in der Literatur nicht feststellen. Die Erfolgsratenschwankungen sind vielmehr auf die Vielzahl verschiedener Operationstechniken, deren Vorgehensweise und der heterogenen Zusammensetzung der Patientengruppen zurückzuführen (Heary und Bono 2001). Trotz der in vielen Fällen erreichten Besserung des präoperativen neurologischen Status behalten zwischen 43 - 64% der Patienten neurologische Defizite zurück (Hirabayashi et al. 2003, Holman et al. 2005, Jansson und Bauer 2006). Speziell Patienten mit residuellen Querschnittssymptomen müssen mit meist erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben zurechtkommen. Bei 61% der untersuchten Patienten bestanden neurologische Residuen (davon 68% einen Frankel Grad D) mit einer anhaltenden Einschränkung der Lebensqualität. In dem untersuchten Patientengut waren 35,3% (18 von 51) der Patienten, die präoperativ einen Frankel-Score A - C aufzeigten, postoperativ wieder gehfähig (Frankel Grad D-E). Bei 32 der 51 Patienten zeigte sich ein unveränderter neurologischer Status (62,7%). In einer prospektiven, randomisierten Studie von Patchell et al. (2005), mit einer Fallzahl von 101 Patienten, waren 16 der 50 operierten und bestrahlten Patienten präoperativ nicht gehfähig. In 62% der Fälle (10 von 16) trat eine signifikante Erholungsrate auf (Frankel Grad D-E), dagegen trat die Gehfähigkeit in der Bestrahlungsgruppe (n=51) nur in 19% (3 von 16) ein.

Das Auftreten neurologischer Defizite, mit prognostischer Bedeutung auf das Überleben, wird zum Teil kontrovers diskutiert (Schaser et al. 2007). Hirabayashi et al. (2003) zeigten in ihrer

Studie, dass das postoperative Outcome der Gehfähigkeit bzw. Mobilität der Patienten eine signifikante Variable für besseres Überleben darstellt. Dagegen zeigte sich präoperativ keine prognostische Bedeutung auf das Überleben (Hirabayashi et al. 2003). Finkelstein et al. (2003) zeigten in ihrer Studie mit 987 Patienten die operativ behandelt wurden, dass Patienten mit präoperativen neurologischen Defizit eine 19% höhere Sterberate im zeitlichen Verlauf aufzeigen als solche ohne ein entsprechendes Defizit. Bei der univariaten Analyse in der vorliegenden Arbeit zeigte der Frankel-Status einen signifikanten Einfluss auf die das Überleben ( $p \leq 0,0001$ ). Patienten mit einem postoperativen Frankel Grad E lebten median 9,2 Monate, dagegen Patienten mit einem Frankel Grad C nur median 2,6 Monate.

Nun bleibt die Frage zu klären, ob bei einem schlechten neurologischen Status keine OP mehr durchgeführt werden soll. Der komplette Querschnitt (Frankel Grad A) hat eine schlechte Prognose und mit Bestehen des Defizits von mehr als 24 Stunden, ist es in 60-76% der Fälle recht unwahrscheinlich, dass es zu einer Regredienz kommt (Schaser et al. 2007, Wise et al. 1999). Harrington (1993) unterstützt die Aussage, dass je schneller ein neurologisches Defizit einsetzt ( $< 24$  Stunden), desto schlechter ist auch die Prognose einer Wiederherstellung, unabhängig der Art der Behandlung. Bestimmte Primärtumoren wie z.B. das Lymphom, Bronchial- und Nierenzell-Ca neigen zu einem akut einsetzenden Querschnitt ( $< 48h$ ), hingegen das Mamma-Ca mit einem eher schleichenden Auftreten einhergehen (Barron et al. 1959, Schaser et al. 2007). Diese langsam progredient einsetzenden neurologischen Defizite weisen unter Bestrahlung eine gute Prognose, zur Reduzierung der Weichgewebsschwellung, auf (Delank und Eysel 2006). Darüber hinaus fanden sich in der vorliegenden Arbeit eine kleine Anzahl von operierten Patienten mit einem Frankel Grad A ( $n=5$ ). Eine statistische Signifikanz würde künstlich erscheinen. Ebenso kann man aufgrund der kleinen Subgruppe keine Aussage in Bezug des Vorteils, der Durchführung einer OP in solchen Fällen treffen, wenn auch einer postoperativ einen Frankel Grad D erreichte. Dazu müssten größere Gruppen untersucht werden. Festzuhalten ist, dass bei 62% (8 von 13) der Patienten mit einem Frankel-Grad A eine konservative Therapie eingeleitet wurde. Dagegen in jeweils 90% der Fälle mit einem Frankel-Grad C oder D (118 von 131) die Indikation für eine OP gestellt wurde.

Die in dieser Arbeit gefundenen Resultate bezüglich der Erhaltung/ Verbesserung der neurologischen Funktion und Gehfähigkeit, legen den Schluss nahe, dass Patienten fast ausschließlich von einer chirurgischen Intervention profitieren und nur ein geringer Teil (4%) eine postoperative Verschlechterung erleidet. So kann bspw. auch eine OP bei Patienten mit kompletten Querschnitt (Frankel Grad A) und unklarer Anamnese Anwendung finden, die

neurologische Störung zu beheben und bestenfalls zu verbessern. Hierbei muss man jedoch den Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigen und die mit dem Eingriff verbundenen Konsequenzen und Risiken abwägen.

### 6.8.3 Vergleich der Karnofsky-Indizes (KPS) im Therapieverlauf

Der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, zur Bewertung der Lebensqualität wurde anhand des Karnofsky-Index (KPS) analysiert und sowohl prä- als auch postoperativ ermittelt. Erstaunlicherweise ist derzeit keine Follow-up Studie in der Literatur zu finden, die den KPS über die stationäre Entlassung hinaus weiter bei Patienten mit spinalen Metastasen dokumentiert. Der durchschnittliche postoperative KPS betrug in der vorliegenden Studie 66%, ein Wert der zwischen Selbstversorgung (70%) und partieller Hilfeleistung (60%) liegt. Dabei liegt der KPS 10% über dem in der Studie von Weigel et al. (1999), wo er mit durchschnittlich 55% angegeben wird und zwischen häufiger Hilfeleistung (50%) und partieller Hilfeleistung (60%) liegt.

Postoperativ kam es in der OP-Gruppe bei 42% (n=82) zu einer Verbesserung des KPS. Zurückzuführen ist dies vor allem auf die Symptomlinderung, worunter Schmerzabnahme und neurologische Verbesserung die Hauptgründe darstellten. Zu einer Verschlechterung kam es bei 16% (n=32), was auf das progrediente Tumorleiden zurückzuführen war. Zusammenfassend zeigten zum Entlassungszeitpunkt 13,8% der Patienten einen schlechten (10-40%), 46,8% einen moderaten (50-70%) und 39,5% einen guten KPS (80-100%). Im Vergleich dazu wiesen 34% der konservativen Gruppe einen schlechten KPS (10-40%) auf. Der KPS zeigte einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben der Patienten mit spinalen Metastasen ( $p \leq 0,0001$ ). Patienten mit einem schlechten KPS zeigten signifikant kürzere Überlebensraten als Patienten mit einem guten KPS. Auffallend ist, dass Patienten mit primärem Nierenzell-Ca die besten Ergebnisse erreichten. So erzielten 20 von 38 Patienten postoperativ einen  $KPS \geq 80\%$ . Ein ähnliches Ergebnis ergab sich bei 11 der 26 Patienten mit einem Mamma-Ca, welche einen  $KPS \geq 80\%$  erzielten. Ein schlechter KPS (10-40%) trat am häufigsten bei Patienten mit einem Bronchial- und Rektum-Ca auf (22 und 23%). Das Auftreten postoperativer Komplikationen, der unterschiedliche Fortgeschrittenheitsgrad der primären Tumorerkrankung, das Vorliegen solitärer (z.B. Nierenzell-Ca) bzw. multipler Metastasen der Wirbelsäule (z.B. Rektum-Ca) oder anderer Komorbiditäten des Patienten stellen mögliche Gründe für die differenten postoperativen KPS der Primärtumore dar.

Den Einfluss des Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index) auf ein präoperatives Scoring-System wird kontrovers diskutiert (Tokuhashi et al. 2005, Tokuhashi et al. 1990, Tomita et al.

2001, van der Linden et al. 2005). Ferner werden vor allem Patienten mit einem schweren neurologischen Defizit (Frankel Grad A-B) einem niedrigen Karnofsky zugeordnet und damit als stark eingeschränkt betrachtet (Leithner et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Karnofsky-Index den Allgemeinzustand der Patienten reflektiert und signifikant das Überleben der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen beeinflusst ( $p \leq 0,0001$ ). Unsere Ergebnisse unterstützen die anderer Befürworter, wonach ein schlechter Karnofsky-Index mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert ist (Chow et al 2009, Jansson und Bauer 2006, Pointillart et al. 2010, van der Linden et al 2005).

### **6.8.4 Postoperative Komplikationen**

Komplikationen, deren Entstehung und Verlauf sind von zahlreichen Faktoren abhängig. Als postoperative Komplikationen werden unter anderem sekundäre Implantatdislokationen, Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, neurologische Verschlechterung, pulmonale/kardiale Komplikationen, Liquorfisteln, revisionspflichtige Hämatome und Thrombosen beschrieben. Diese sind meist mit verlängerten Krankenhausaufenthalten und Revisionseingriffen und damit einer Lebensqualitätsverschlechterung verbunden. Patienten mit spinalen Metastasierungen weisen ein signifikant höheres Risiko auf Wundheilungsstörungen zu entwickeln (Hessler et al. 2007). Bereits durchgeführte Steroid- und Strahlentherapien und ein reduzierter Ernährungszustand verursachen eine Knochenmarksdepression sowie Wachstumshemmung von Fibroblasten, mit einhergehender verzögerter Wundheilung (Ghogawala et al. 2001, Klekamp und Samii 1998, McPhee et al. 1998, Wise et al. 1999). Das Operationstrauma, mit verminderter Durchblutung und lokaler Hypoxie im Operationsgebiet, kann selbst eine gestörte Wundheilung hervorrufen (Hessler et al. 2007).

In dem operierten Patientenkollektiv traten bei 37 der 195 operierten Patienten (19,0%) insgesamt 42 Komplikationen auf. Zu den am häufigsten aufgetretenen Komplikationen zählten intraoperative Blutungen, mit Abbruch der OP ( $n=8$ ) und Wundheilungsstörungen ( $n=10$ ), mit gesteigerter Infektionsgefahr. In der Literatur werden Häufigkeiten postoperativer Komplikationen von 19 - 48% und Raten für eine Reoperation zwischen 2 und 10% angegeben (Finkelstein et al. 2003, Gokaslan et al. 1998, Hirabayashi et al. 2002, Holman et al. 2005, Jansson und Bauer 2006, Klekamp und Samii 1998, Schaser et al. 2007, Sundaresan et al. 1985, Wai et al. 2003, Weigel et al. 1999, Wise et al. 1999, Wong et al. 1990).

Die vorliegenden Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass bei Patienten mit komplikationslosen postoperativen Heilungsverlauf im Vergleich zu Patienten mit postoperativen Komplikationen, keine signifikant längeren Überlebensraten auftraten ( $p=0,736$ ). Die Patienten

wurden schnellstmöglich, am ersten oder zweiten postoperativen Tag, physiotherapeutisch mobilisiert, sofern dies medizinisch vertretbar war und keine Kontraindikationen vorlagen. Dadurch sollte die Immobilisierung aufgehoben und das Risiko für eine Thrombose, Lungenembolie oder Lungenentzündung minimiert werden. Insgesamt traten bei nur drei Patienten Thrombosen auf, wobei ein Patient anschließend eine Lungenembolie entwickelte. Auch Komplikationen wie eine Materialdislokation fanden sich relativ selten ( $n=3$ ). Die Komplikationen wurden jedoch nicht in Bezug auf die unterschiedlichen OP-Methoden betrachtet. Dies könnte bestätigen, ob die Verfahren unterschiedliche Komplikationsraten aufweisen. In einer Studie von Ibrahim et al. (2008) wurden die Komplikationen unterteilt nach En-bloc-Resektion, Debulking und palliativen Eingriff mit Dekompression. Insgesamt traten dabei jeweils bei 25%, 16% und 22% der Patienten Komplikationen auf.

Viele Patienten bedürfen einer genauen Abwägung vor einem operativen Eingriff, da sie oft Begleiterkrankungen und Komorbiditäten aufweisen, die intra- als auch postoperative Komplikationen begünstigen können. 70% aller Komplikationen verteilten sich auf die fünf häufigsten Primärtumore (Mamma-, Nierenzell-, Prostata-, Bronchial- und Rektum-Ca), wobei keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Überlebensraten festgestellt werden konnte. Obwohl die fünf Tumorgruppen höhere Komplikationsraten zeigten, waren die Subgruppen jedoch zu klein, um daraus eine klinische Relevanz abzuleiten. In der Studie von Wise et al. (1999) wiesen das Nierenzell- und Prostata-Ca sowie Sarkom höhere Komplikationsraten auf, doch auch hier waren die Gruppen zu klein, um daraus verwertbare Schlüsse zu ziehen. Studien mit einer höheren Fallzahl müssten durchgeführt werden, um zwischen einem Trend und statistischer Signifikanz unterscheiden zu können.

In dieser Arbeit traten am häufigsten Komplikationen bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzell-Ca auf (31,6%; 12 von 38). Dazu zählten vornehmlich starke intraoperative Blutungen, die in acht Fällen zum OP-Abbruch und sekundär zu Hämatomausräumungen geführt haben. Vor allem stark vaskularisierte Tumoren neigen zu übermäßigen intraoperativen Blutungen, hamätombedingten Nervenkompressionen und sekundären Hämatomausräumungen (Josten und Franck 2009).

Im eigenen Kollektiv korrelierte der jeweilige präoperative Frankel-Score nicht mit dem Auftreten von Komplikationen, wie auch in der Studie von Holman et al. (2005). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem schlechten Frankel-Score und einem erhöhten Risiko für Komplikationen ( $p=0,702$ ). Die Arbeit von Hessler et al. (2007) zeigt, dass bei Patienten mit präoperativ neurologischen Defizit signifikant höhere



Komplikationsraten auftraten (38%), als bei präoperativ neurologisch unauffälligen Patienten (19,6%). Damit bestätigte er die Aussagen von Schaser et al. (2007) und Wise et al. (1999), dass Komplikationen im direkten Zusammenhang zum präoperativen neurologischen Defizit stehen. Weiterhin fand Hessler et al. (2007) heraus, dass Patienten mit einem Lebensalter >70 Jahren, präoperativ bestehender Neurologie und stark blutender Tumormetastasen, Risikogruppen für postoperative Komplikationen darstellen.

Prädiktoren, welche eine Korrelation mit den postoperativen Komplikationen aufweisen, wurden in dieser Studie nicht erfasst. Der Ernährungszustand der Patienten verbunden mit einer Immunsuppression können als mögliche Faktoren für ein gesteigertes Auftreten von Komplikationen stehen (Schaser et al. 2007, Wise et al. 1999). Ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen, weisen Patienten auf, welche in einem schlechten präoperativen Ernährungszustand sind (Lenke et al. 1995, Wise et al. 1999). Wise et al. (1999) zeigt in seiner Studie, dass das Risiko für Komplikationen reduziert werden kann, indem Normalwerte für Lymphozyten, Albumin und Transferrin vor der OP existieren.

Darüber hinaus kann die Reihenfolge der Behandlungsoptionen als ein wichtiger Faktor für das Auftreten von Komplikationen angesehen werden. Mit einem signifikant erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen geht eine vor der OP vorangegangene lokale Bestrahlung einher (Häntze 2003, Schaser et al. 2007). Diese wird durch eine initiale Knochenmarksdepression und lokale Immunsuppression begünstigt und kann somit Wundheilungsstörungen und Infektionen hervorrufen (Sundaresan et al. 1985). Ghogawala et al. (2001) berichten in ihrer retrospektiven Studie mit 123 Patienten, dass die Rate für postoperative Wundkomplikationen, protrahierten Verläufen und Revisionsraten, 32% in der Gruppe mit präoperativer Bestrahlung und nur 12% der primär operierten Patienten betrug. Basierend auf diesen Ergebnissen könnte man erwarten, dass eine OP einer Bestrahlung vorzuziehen ist (Ghogawala et al. 2001). Wie bereits Klekamp und Samii (1998) zeigten auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede in Bezug auf die klinische Rezidivrate und der ÜZ bei Patienten mit OP nach primärer Radiotherapie.

Patil et al. (2007) publizierte vor wenigen Jahren eine Studie, mit 26233 Patienten, die in den Vereinigten Staaten von Amerika zwischen 1993 und 2003 aufgrund spinaler Metastasen operativ behandelt wurden. Die Komplikationsrate betrug 21,9% (17,5% der Patienten). Pulmonale Komplikationen (6,7%), Nachblutungen (5,9%) und thrombembolische Komplikationen (3%) waren die häufigsten Komplikationen. Weiterhin stellten sie fest, dass

Komplikationen im Zusammenhang mit dem Alter und Komorbiditäten, wie bspw. Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie, vermehrt auftraten.

Allgemein sollte man immer den Nutzen einer OP und das Risiko chirurgischer Komplikation in Betracht ziehen. Dabei sollte durch vorherige sorgfältige Patientenselektion versucht werden die Komplikationsrate weiter zu senken. Einen operativen Eingriff kann man als gerechtfertigt ansehen, da er außerdem häufig mit verbesserter Lebensqualität einhergeht. Die Komplikationsrate dieser Arbeit liegt bei fast 20% und erscheint recht hoch, dennoch ist sie im Vergleich zu anderen Studien vergleichsweise gering, in der sie bis zu 48% beträgt. Bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten können allerdings auftretende Komplikationen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, in der noch verbleibenden ÜZ, führen. Daher besteht die Notwendigkeit, weitere Faktoren zu finden, um Komplikationsraten genauer vorherzusagen (Wise et al. 1999).

### **6.9 Reoperation**

Bei adäquater operativer Versorgung ist das Wiederauftreten eines Lokalrezidivs oder einer neuen Läsion im Operationsgebiet selten. In unter 10% der Fälle wird über ein erneutes Auftreten einer Rückenmarkskompression berichtet (Schaser et al. 2007). Dabei zeigen postoperative Komplikationen einen Einfluss auf die Reoperationsrate (Schaser et al. 2007). Reoperationen werden bei wiederkehrenden epiduralen Rückenmarkskompressionen in der Literatur angesprochen, aber es besteht keine Einigkeit hinsichtlich der Angaben oder der Wirksamkeit für eine erneute OP (Janson und Bauer 2006, Weigel et al. 1999). Aufgrund dessen untersuchten Laufer et al. (2009) in einer retrospektiven Studie 39 Patienten, die sich aufgrund eines Metastasenrezidivs mehr als einer OP der gleichen spinalen Ebene unterzogen hatten. Hierbei stellten sie fest, dass ein solcher Eingriff eine praktikable und sinnvolle Behandlungsoption für Tumorpatienten darstellt. Bei ausgewählten Patienten bietet diese Behandlung ein angemessenes Überleben (Median 9,1 Monate) und ermöglicht die Erhaltung neurologischer Funktionen (postoperativ 65% gehfähig) (Laufer et al. 2009).

Ein Revisionseingriff wurde bei 15% (n=29) des untersuchten Patientenkollektivs durchgeführt. Dabei betrug der mittlere Abstand zwischen dem Primär- und dem Sekundäreingriff  $1,1 \pm 0,3$  Monate (Spanne: 0-6,8 Monate; Median 0,4 Monate). Am häufigsten fand dabei ein Eingriff in einer neuen OP-Höhe statt (n=9). In sieben Fällen (4%) kam es zu einem Eingriff bei Lokalrezidiv. Hierbei waren mit jeweils zwei Fällen das Nierenzell-Ca und Tumore des GITs (weniger strahlenempfindlich) betroffen. Weiterhin fand bei 90% der Patienten eine R1- bzw. R2-Resektion statt. Die R-Klassifikation zeigt in Bezug auf die ÜZ lediglich eine

Tendenz zur statistischen Signifikanz ( $p=0,069$ ). Gründe für das Auftreten von Rezidiven könnten die meist nicht vollständig erreichte Entfernung spinaler Metastasen (R1 oder R2-Resektion) und der zumeist palliativ chirurgische Ansatz sein. Ferner ist ein Lokalrezidiv viel eher bei Patienten ohne angewandte Strahlentherapie oder bei weniger strahlenempfindlichen Tumoren (z.B. Nierenzell-Ca und Tumoren des GIT) zu befürchten, als bei Patienten mit radiosensitiven Primärtumoren (z.B. Mamma-Ca) (Weigel et al. 1999). Laufer et al. (2009) befürworten daher eine Reoperation bei Patienten mit hochgradiger Rückenmarkskompression oder strahlenresistentem Lokalrezidiv.

Bislang finden sich nur wenige Informationen in der Literatur über wiederauftretende spinale Metastasen und es besteht keine Einigkeit in Bezug auf eine angemessene Behandlung. Jansson und Bauer (2006) berichteten über Reoperationen bei 17 der 284 Patienten, jedoch waren davon nicht alle auf ein lokales Tumorrezidiv zurückzuführen. Das mediane Überleben nach einer Reoperation betrug 6 Monate. Bei Weigel et al. (1999) traten in 22% des Studienkollektivs ( $n=76$ ) lokale Tumorrezidive auf, wobei ein mittlerer Abstand zum Primäreingriff von 11,4 Monaten vorlag. Darunter waren das Nierenzell-Ca ( $n=6$ ) und Tumoren des GIT ( $n=3$ ) am häufigsten vertreten. Neun der 17 Patienten wurden erneut operiert.

Sundaresan et al. (2002) und Yao et al. (2003) untersuchten in Studien Patienten mit solitären spinalen Metastasen und stellten dabei fest, dass bei Patienten mit primär Spondylektomie und anschließender Bestrahlung das neurologische Ergebnis, die Schmerzkontrolle und die Aussicht auf Heilung mit Verhinderung eines Lokalrezidivs besser waren.

### **6.10 Radiatio**

Die Strahlentherapie erfährt als konservatives Mittel der Wahl einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen. In dieser Arbeit erhielten insgesamt 76,4% (149 von 195) eine adjuvante Strahlentherapie. Diese wurde bei 84,6% ( $n=126$ ) der Patienten postoperativ durchgeführt. Die konservative Gruppe zeigte einen um mehr als 20% niedrigeren Wert, dort fand in 61% eine Bestrahlung der betroffenen Wirbelsäulenregion statt. Es zeigte sich in der OP-Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Bestrahlung und dem postoperativen Überleben ( $p=0,015$ ). Kritisch anzumerken hierbei sind die unterschiedlichen Gruppengrößen, wodurch die Ergebnisse verzerrt erscheinen. Zwischen einer Bestrahlung und dem Überleben der Patienten konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ( $p=0,559$ ). Beim Vergleich der Überlebensraten der 124 Patienten (63,6%), welche operiert und bestrahlt wurden (Median 5,5 Monate), zeigte sich ein überlegenes Ergebnis in Bezug auf die 25 der 41 konservativ

behandelten Patienten mit Bestrahlung (2,4 Monate). Weitere Studien belegen, dass eine Operation gefolgt von einer Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie bessere Ergebnisse im neurologischen Outcome und Überleben liefern (Bach et al. 1992, Klekamp und Samii 1998, Landmann et al. 1992, Patchell et al. 2005, Sundaresan et al. 1986).

Die vor wenigen Jahren von Patchell et al. (2005) veröffentlichte randomisierte, multizentrische Studie mit 101 Patienten Studie war ein großer Durchbruch bei der Behandlung spinaler Metastasen mit Rückenmarkskompression. Das Ziel der Studie bestand darin, die Wirksamkeit der OP gefolgt von der Strahlentherapie mit einer alleinigen Strahlentherapie zu vergleichen. Aufgrund der klaren Ergebnisse in der Zwischenauswertung wurde sie vorzeitig gestoppt. Signifikant mehr Patienten, die eine OP mit anschließender Bestrahlung (n=50) erhielten, waren gehfähig (84%), als Patienten die lediglich eine alleinige Strahlentherapie (n=51) bekamen (57%). Darüber hinaus war die Erhaltung der Gehfähigkeit größer: Median 122 Tage gegenüber 13 Tage (p=0,03). Patienten mit durchgeführter OP und Bestrahlung waren länger harnkontinent, benötigten täglich weniger Dexamethason und weniger Morphin. Alle diese Ergebnisse waren signifikant (Patchell et al. 2005). Diese Studie der Evidenzklasse I war richtungsweisend, da vorher in vielen retrospektiven Studien lediglich Vermutungen aufgestellt wurden, aber keine beweiskräftig genug war. Eine zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Metaanalyse von Klimo et al. (2005) kam ebenfalls zu dem Entschluss, dass Patienten mit neu diagnostizierten spinalen Metastasen sorgfältig untersucht werden sollten, um eine OP-Indikation als primäre Behandlungsoption anzustreben und nach abgeschlossener Wundheilung eine Bestrahlung anzuknüpfen. Denn die Gehfähigkeit scheint bei den chirurgischen Patienten im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie länger erhalten zu bleiben (1,3-mal häufiger als bei alleiniger Strahlentherapie) bzw. diese wieder zu erlangen (2-mal häufiger), so auch die Schmerzlinderung (90% versus 70%) und die Harnkontinenz (66% versus 26%). Jedoch sollte man dabei beachten, dass eine OP mit signifikant höherer Morbidität und Mortalität verbunden ist. Folglich ist die richtige Patientenauswahl von größter Bedeutung (Klimo et al. 2005). Die Vorteile einer OP mit anschließender Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie bei Patienten mit symptomatischen spinalen Metastasen konnte somit belegt werden.

In 60 bis 90% der Fälle wird eine deutliche Schmerzlinderung angegeben und eine Schmerzfreiheit in 40 bis 60% der Fälle (Adamietz und Feyer 2009, Koswig et al. 1999, Sundaresan et al. 1985). Dabei stellt sich dieser Effekt bei 70% der Patienten innerhalb von 10 bis 14 Tagen ein (Adamietz und Feyer 2009, Eble und Wannenmacher 1998). Aufgrund

der Anwendung von Strahlendosen zwischen 20 bis 30 Gy beobachtet man eine Rekalzifizierung osteolytischer Läsionen nach zwei bis drei Wochen, wobei das Maximum nach zwei Monaten erreicht wird (Adamietz und Feyer 2009). Nach vier bis acht Wochen ist eine Rekalzifizierung der Osteolysen bei 60 bis 80 % der Patienten möglich (Eble und Wannenmacher 1998). Keinerlei Veränderungen an der Knochendichte zeigt dagegen tumorfreier gesunder Knochen nach einer Bestrahlung (Koswig und Budach 1999). Rieden et al. (1989) zeigten in der retrospektiven Analyse von 239 Patienten, dass die objektiven Remissionen, mit röntgenologischer belegbarer Rekalzifizierung, bei allen Tumorentitäten zwischen 5 und 70% lagen. Die höchste Ansprechrate fand man beim Mamma-Ca (62%), gefolgt vom Prostata- (57%), Bronchial- (28%) und Nierenzell-Ca (11%) (Rieden et al. 1989).

Die Untersuchung der gegenwärtig verfügbaren Daten zu Fraktionierungskonzepten der Bestrahlung ergibt, dass unabhängig von der eingestrahlten Gesamtdosis der analgetische Effekt ist (Delank et al. 2011). Hierbei zeigen niedrigere Einzeldosen einen langsameren analgetischen Effekt als höhere Einzeldosen (Delank et al. 2011). Weiterhin sollten die Einzeldosen acht Gy nicht überschreiten, da überdies einhergehende Paraparesen möglich sind (Delank et al. 2011). Wu et al. (2003), Sze et al. (2003) und Chow et al. (2007) belegen in ihren Metaanalysen, dass diverse Fraktionierungsschemata, in Bezug auf die Schmerzreduktion, gleichwertig anzusehen sind und keine signifikanten Unterschiede bestehen. Rades et al. (2005) zeigten in ihrer retrospektiven Studie von 1304 Patienten mit Querschnittssyndrom, dass unabhängig von einem der fünf Fraktionierungsschemata (1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy und 20 x 2 Gy) kein signifikanter Unterschied in der motorischen Funktion oder dem Wiedererwerb der Gehfähigkeit besteht. Zur Minimierung der Behandlungszeit empfehlen Rades et al. (2005) die Anwendung von einmalig acht Gy bei Patienten mit schlechter Überlebensprognose und 10 x 3 Gy bei den übrigen Patienten. Um das Auftreten von Akut- oder Spätnebenwirkungen zu verhindern und die Lebensqualität durch kurze Stationsaufenthalte nicht zu reduzieren, sollten die Gesamtstrahlendosen gering und die Behandlungszeit so kurz wie möglich gehalten werden.

### 6.11 Tokuhashi-Score

Erstmals stellten Tokuhashi et al. 1990 ihr Scoring-System vor. Im Jahr 1999 wurde dieses noch einmal überarbeitet und das 12-Punkte-Scoring-System wurde in ein 15-Punkte-Bewertungssystem abgeändert. Dieses besteht aus sechs Parametern, wobei der Schwerpunkt nun auf der Primärtumorentität liegt. (*Tab. 44 S. 66*). In diesem überarbeiteten System, sollen die Gesamtpunktzahlen von 0 bis 8, 9 bis 11 und 12 bis 15, eine vorhergesagte

Lebenserwartung von weniger als 6 Monate, 6 Monate oder mehr und 1 Jahr oder mehr aufweisen (Tokuhashi et al. 1999). Die hiermit prognostizierte Lebenserwartung zeigte eine signifikante Korrelation mit der tatsächlichen ÜZ nach der Behandlung in 86,4% der 118 prospektiv betrachteten Patienten und retrospektiv in 82,5% der gesamten 246 Patienten (Tokuhashi et al. 2005). Einige retrospektive Studien bestätigen durch signifikante Ergebnisse die Anwendbarkeit des prognostischen Tokuhashi-Score (Enkaoua et al. 1997, Jeon et al. 2009, Riedel et al. 2002, Ulmar et al. 2007b).

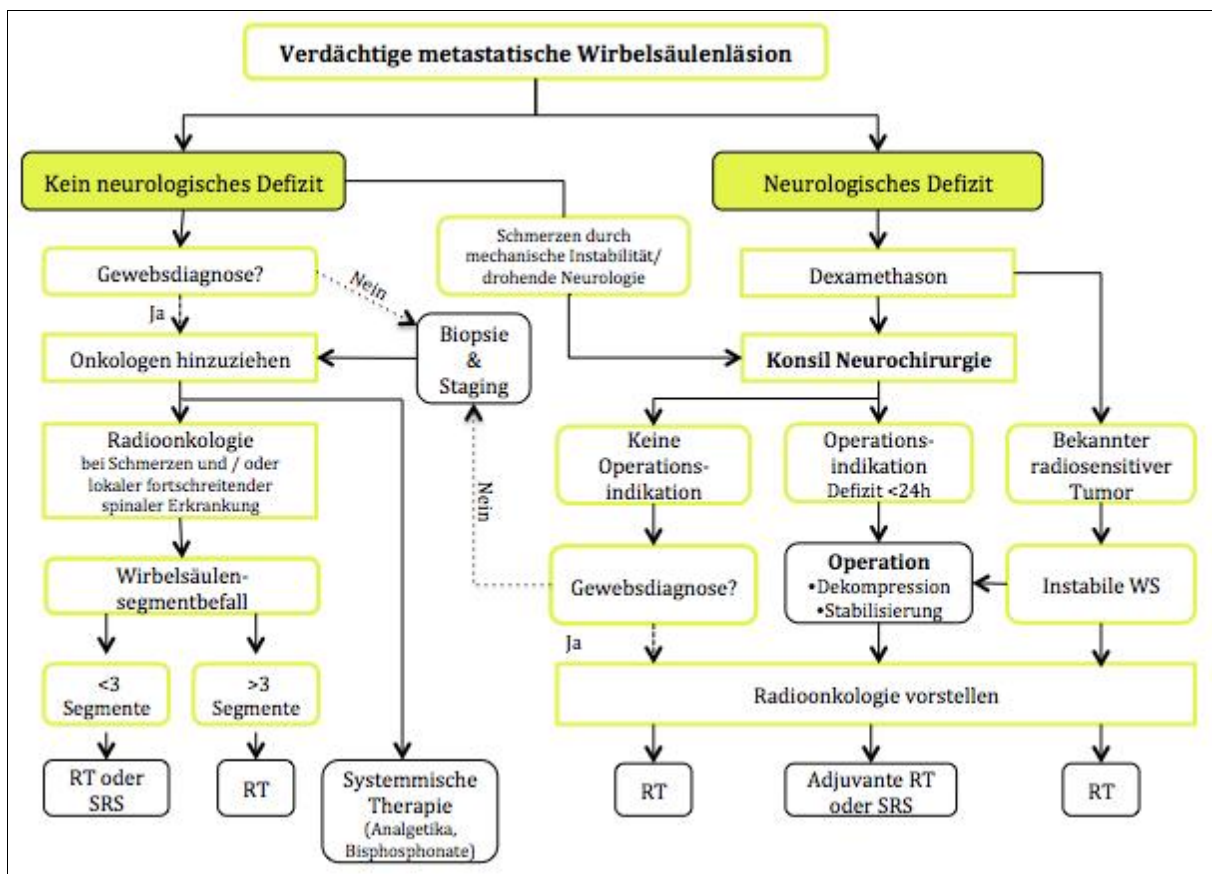
Für eine präoperative Beurteilung der Prognose sind mittlerweile viele Scoring-Systeme entwickelt worden, ihre Nützlichkeit ist jedoch umstritten (Harrington 1986, Tokuhashi et al. 1990, Tokuhashi et al. 2005, Tomita et al. 2001). Das auf fünf Kategorien bestehende Klassifikationsschema von Harrington berücksichtigt dabei neurologische Störungen sowie knöcherne Destruktionen und gibt je nach Kategorie Therapieempfehlungen, die sich über nichtchirurgische und chirurgische Behandlungen erstrecken (Harrington 1986). Dabei wird bei spinalen Metastasen fast immer auf Scoring-Systeme mit Punkten, die addiert werden, zurückgegriffen. Viele diese Scoring-Systeme sollten mit noch größeren Fallzahlen durchgeführt werden, um deren Richtigkeit zu bestätigen und gegebenenfalls bestimmte Parameter zu verändern oder neue hinzuzufügen. Kritisch anzumerken bleibt, dass dieser Score das Kriterium Schmerz, neurologische Defizite und den Aspekt der Lebensqualität, als mögliche abhängige Prädiktoren für das Überleben nicht mit einschließen.

Der modifizierte Tokuhashi-Score wurde in dieser Arbeit zur Prognoseeinschätzung des operierten Patientenkollektives untersucht. Dabei findet sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ( $p \leq 0,0001$ ) zwischen dem prognostischen Score und dem tatsächlichen Überleben. Die Übereinstimmungsrate liegt hierbei zwischen vorhergesagter ÜZ und dem tatsächlichen Überleben, innerhalb der einzelnen Score-Bereiche (0-8; 9-11; 12-15), durchschnittlich bei 66,9% und ist damit ca. 13% niedriger als in der Patientengruppe von Tokuhashi et al. (2005) wo sie bei 82,5% lag. Dies unterstreicht die Schwierigkeit eine genaue Vorhersage des Überlebens zu machen, insbesondere bei Patienten, die früh sterben oder länger überleben werden. Bis zu 22% der Patienten mit einer vorhergesagten Überlebensprognose von weniger als 6 Monate überlebten jedoch länger als 12 Monate. Aus diesem Grund sollte man die Therapieentscheidung nicht ausschließlich auf den prognostischen Score ausrichten und zusätzlich den neurologischen Status und die Schmerzsymptomatik mit in Betracht ziehen. Dieser Score kann die individuelle Entscheidungsfindung für ein Therapieverfahren lediglich erleichtern.

Die vorliegende Arbeit belegt, dass der Tokuhashi-Score ein brauchbares Instrument zur Prognostizierung der Lebenserwartung von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen darstellt.

### 6.12 Therapiesalgorithmus

Anhand ausgedehnter Literaturrecherche kann man folgenden Behandlungsalgorithmus bei symptomatischen spinal metastatischen Erkrankungen empfehlen, wobei das Hauptaugenmerk auf dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des neurologischen Defizits liegt (**Abb. 19**). Wenn durchgeführte radiologische Untersuchungen auf eine metastatische Wirbelsäulenläsion hinweisen, wird in einigen Fällen eine Histologie benötigt (Bartels et al. 2008). In allen Fällen ist ein multidisziplinärer Ansatz zu gewährleisten aus Onkologen/ Hämatologen, Radioonkologen, Neurochirurgen und Radiologen (Bartels et al. 2008).



SRS: Spinale Radiochirurgie; RT: Radiotherapie

**Abb. 19** Behandlungsalgorithmus für Patienten mit spinalen Metastasen, dabei bestimmt das neurologische Defizit die Art der Behandlung.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Harel und Angelov 2010 und Bartels et al. 2008

### 7 Schlussfolgerungen

Die OP-Indikation sowie das OP-Timing und die Wahl der am besten geeigneten OP-Methode für den jeweiligen betroffenen Patienten hängen maßgeblich vom klinisch-neurologischen Status, der Primärtumorentität, dem Tumorwachstumsmuster und dem Stadium der Grunderkrankung ab.

Zu den häufigsten metastasierenden Primärtumoren zählten das Nierenzell-, Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom. Die Entität, des in die Wirbelsäule metastasierenden Primärtumors, präsentierte im Operationskollektiv eine hohe prognostische Relevanz auf das postoperative Überleben ( $p \leq 0,0001$ ), wo hingegen die Lokalisation der Metastasen an den Wirbelsäulenabschnitten keinen Einfluss hatte ( $p > 0,05$ ). Auch die gruppenspezifische Untersuchung der sechs häufigsten Primärtumoren zeigte keine statistische Signifikanz, in Bezug auf die Lokalisation der Metastasen.

Die primären Ziele der OP mit Erhaltung der neurologischen Funktion, Linderung von Schmerzen, Lebensqualitätsverbesserung (anhand KPS) und Sicherung der Wirbelsäulenstabilität, konnten anhand der aktuellen Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit erfüllt werden. Unabhängig vom gewählten operativen Verfahren konnte der potentielle Nutzen einer OP bestätigt werden. Dabei zeigten Schmerzen (VAS), der neurologische Status (Frankel-Score) und der Karnofsky-Index (KPS) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Diese Arbeit unterstützt dabei die wachsende Literatur einer nachhaltigen Lebensqualitätsverbesserung von Patienten nach chirurgischer Behandlung spinaler Metastasen, was aber nicht zwingend mit einer verlängerten Überlebenszeit einhergeht. Deshalb sollte man die Lebenserwartung differenziert betrachten. Jedoch lebten Patienten mit OP signifikant länger als Patienten mit alleiniger konservativer Therapie. Das Potenzial für eine nachhaltige Verbesserung/ Erhaltung der klinischen Ergebnisse und der Lebensqualität sollte bei der Auswahl der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen für eine OP bedeutend sein.

Ferner zeigte sich eine im Vergleich zur Literatur vertretbare Komplikationsrate. Bei 19% der Patienten traten nach einem chirurgischen Eingriff Komplikationen auf, worunter am meisten Wundheilungsstörungen und intraoperative Blutungen (mit Abbruch der OP) zählten. Das Auftreten von Komplikationen hatte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben ( $p = 0,702$ ). Die intraoperative Mortalität lag bei 0% und die perioperative Mortalität bei



10,8%. Die Entscheidung für eine OP sollte individuell auf den betroffenen Patienten abgestimmt werden, um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren und damit das Komplikationsrisiko weiter zu senken.

Die retrospektive Anwendung des Tokuhashi-Scores auf die Operationsgruppe zeigte signifikante Ergebnisse in der Einschätzung der Überlebensprognose ( $p \leq 0,0001$ ). Die Übereinstimmungsrate, zwischen vorhergesagter Prognose und tatsächlich erzieltm Überleben, lag bei 66,9%. Um eine individuelle Entscheidungsfindung zu erleichtern, können prognostische Scores als Basis für die Differenzialindikation zu verschiedenen chirurgischen Therapieverfahren herangezogen werden. Ob dies klinisch sinnvoll erscheint bleibt aber noch zu untersuchen.

Wenngleich das Auftreten eines kompletten Querschnitts eine schlechte Prognose hat, kann auch hier die chirurgische Intervention als Versuch zur Wiederherstellung der neurologischen Funktion angesehen werden, z.B. bei Patienten mit unklarer Anamnese. Denn die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass eine postoperative neurologische Verschlechterung in gerade einmal 4% auftrat und der dominierende Teil der Patienten von einer Operation, mit Erhaltung und oder Verbesserung der neurologischen Funktion, profitierte. Angrenzend daran sollte der Eingriff auf einer individualisierten Nutzen- und Risikobewertung des einzelnen Patienten basieren.

Derzeit kann die OP gefolgt von einer Bestrahlungstherapie als Therapie der 1. Wahl für Patienten mit symptomatischen Metastasen der Wirbelsäule angesehen werden.

Bei spinalen Metastasen ist die Überlebenszeit weniger von der lokalen Kontrollrate primärer Läsionen abhängig, da vielmehr die systemische Krankheit im Vordergrund steht. Die Chirurgie ist nur eine Form der Palliativmedizin und um eine maximale Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen muss eine individuelle Behandlungsplanung mit einem multimodalen und multidisziplinären Ansatz erfolgen. Mit dieser Tatsache gilt es chirurgische und adjuvante Therapieansätze zu verbinden bspw. durch optimierte und einheitlich anwendbare Behandlungsalgorithmen. Um genauere Aussagen über die postoperative Überlebenszeit zu treffen, sollten daher weitere prospektive Studien mit Einbeziehung adjuvanter Therapiemethoden durchgeführt werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Abrahm JL, Banffy MB, Harris MB. 2008. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer. *JAMA*, 299(8):937-946.
2. Adamietz IA, Feyer P. 2009. Palliative Radiotherapie. In: Bamberg M, Molls M, Sack H, Hrsg. Radioonkologie. Zweite Aufl. München, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 1065-1106.
3. Akram H, Allibone J. 2010. Spinal surgery for palliation in malignant spinal cord compression. *Clin Oncol*, 22(9):792-800.
4. Arrigo RT, Kalanithi P, Cheng I, Alamin T, Carragee EJ, Mindea S, Park J, Boakye M. 2011. Predictors of survival after surgical treatment of spinal metastasis. *Neurosurgery* 68(3):674-681.
5. Asdourian P. 1997. Metastatic disease of the spine. In: Bridwell K, DeWald R et al. The textbook of spinal surgery. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007-2050.
6. Bach F, Agerlin N, Soerensen JB, Rasmussen TB, Dombernowsky P, Soerensen PS, Hansen HH. 1992. Metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer. *J Clin Oncol* 10(11):1781-1787.
7. Bartels RHMA, van der Linden YM, van der Graaf WTA. 2008. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA cancer J Clin*, 58(4):245-259.
8. Barron KD, Hirano A, Araki S, Terry RD. 1959. Experience with metastatic neoplasms involving the spinal cord. *Neurology*, 9(2):91-106.
9. Batson OV. 1940. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg*, 112:138-149.
10. Beltran J, Noto AM, Chakeres DW, Christoforidis AJ. 1987. Tumors of the osseous spine: staging with MR imaging versus CT. *Radiology*, 162:565.-569.
11. Bilsky MH, Lis E, Raizer J, Lee H, Boland P. 1999. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. *The Oncologist*, 4(6):459-469.
12. Bilsky MH, Shanon FJ, Sheppard S, Prabhu V, Boland PJ. 2002. Diagnosis and management of a metastatic tumor in the atlantoaxial spine. *Spine*, 27(10): 1062-1069.
13. Böhm P, Huber J. 2002. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br*, 84(4):521-529.
14. Botterell EH, Fitzgerald GW. 1959. Spinal cord compression produced by extradural malignant tumours: early recognition, treatment and results. *Can Med Assoc J*, 80:791-796.

15. Brice J, McKissoch W. 1965. Surgical treatment of malignant extradural spinal tumours. *Br Med J*, 1(5446):1341-1344.
16. Byrne TN. 1992. Spinal cord compression from epidural metastasis. *N engl J Med*, 327(9):614-619.
17. Chataigner H, Onimus M. 2000. Surgery in spinal metastasis without spinal cord compression: indications and strategy related to the risk of recurrence. *Eur Spine J*, 9:523-527.
18. Chi JH, Gokaslan ZL. 2008. Vertebroplasty and kyphoplasty for spinal metastases. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 2(1):9-13.
19. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, Tibbs PA, Kryscio RJ, Patchell RA. 2009. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression – does age matter? *Spine*, 34(5):431-435.
20. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. 2007. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*, 25(11):1423-1436.
21. Constans JP. 1983. Spinal Metastases with neurological manifestation. Review of 600 cases. *J Neurosurg*, 59(1):111-118.
22. Comey CH, McLaughlin MR, Moossy J. 1997. Anterior thoracic corpectomy without sternotomy: A strategy for malignant disease of the upper thoracic spine. *Acta Neurochir*, 139(8):712-718.
23. Costigan DA, Winkelmann MD. 1985. Intramedullary spinal cord metastasis: a clinicopathological study of 13 cases. *J Neurosurg*, 62(2):227–233.
24. Delank KS, Eysel P. 2006. Behandlung von Metastasen der Wirbelsäule. In: Peters KM, König DP, Hrsg. *Fortbildung Osteologie 1*. Erste Aufl. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 27-33.
25. Delank KS, Wendtner C, Eich HT, Eysel P. 2011. Therapy of spinal metastases. *Dtsch Arztebl Int*, 108(5):71-80.
26. Dominkus M, Krepler P, Schwameis E, Kotz R. 1998. Operative Therapie von Wirbelsäulenmetastasen. *Orthopädie*, 28:282-286.
27. Dommissie GF. 1974. The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. *J Bone Joint Surg BR*, 56(2):225-235.
28. Eble MJ, Wannenmacher M. 1998. Lokale Strahlentherapie bei der Behandlung von Skelettmastasen. *Orthopäde* 27(4):245-249.

29. Ecker RD, Endo T, Wetjen NM, Krauss WE. 2005. Diagnose and treatment of vertebral column metastases. *Mayo Clin Proc*, 80(9):1177-1186.
30. Enkaoua EA, Doursounian L, Chatelliere G, Mabesoone F, Aimard T, Saillant G. 1997. A critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhasi score in a series of 71 cases. *Spine*, 22(199):2293-2298.
31. Falicov A, Fisher CG, Sparkes J, Boyd MC, Wing PC, Dvorak MF. 2006. Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases. *Spine*, 31(24):2849-2856.
32. Finkelstein J, Zaveri G, Wai E, Vidmar M, Kreder H, Chow E. 2003. A population-based study of surgery for spinal metastases. Survival rates and complications. *J Bone Joint Surg*, 85(7):1045-1050.
33. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, Vernon JD, Walsh JJ. 1969. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*, 7(3):179-192.
34. Gasbarrini A, Li H, Cappuccio M, Mirabile L, Paderni S, Terzi S, Boriani S. 2010. Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases. *Spine*, 35(15):1466-1470.
35. Gerszten PC, Welch WC. 2000. Current surgical management of metastatic spinal disease. *Oncology (Huntingt)*, 14:1013-1024.
36. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. 2007. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*, 32(2):193-199.
37. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. 2001. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine*, 26(7): 818–824.
38. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, Adler JR. 2007. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol*, 82(2):185-190.
39. Haag M. 2000. Skelettmetastasen: Wann ist eine operative Behandlung indiziert? *Klinikerzt*, 28:286-289.
40. Häntze S. 2003. Prognose nach operativer Therapie von Wirbelsäulenmetastasen. Eine retrospektive Analyse [Dissertation]. Halle: Martin-Luther-Universität.
41. Harel R, Angelov L. 2010. Spine metastase: current treatments and future directions. *Eur J Cancer*, 46(15): 2696-2707.

42. Harrington KD. 1984. Anterior cord decompression and spinal stabilization for patients with metastatic lesions of the spine. *J Neurosurg* 61(1):107-117.
43. Harrington KD. 1986. Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am*, 68:1110-1115.
44. Harrington K. 1993. Metastatic tumors of the spine: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*, 1(2):76-86.
45. Harrington KD. 1997. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 80(8):1614-1627.
46. Heary RF, Bono CM. 2001. Metastatic spinal tumors. *Neurosurg Focus*, 11(6):1-9.
47. Helweg-Larsen S. 1996. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression a prospectiv study of 153 patients. *Acta Neurol Scand*, 94:269-275.
48. Hessler C, Raimund F, Regelsberger J, Madert J, Ekkernkamp A, Eggers C. 2007. Komplikationen bei operativer Dekompression an der tumorinfiltrierten Wirbelsäule. *Chirurg*, 78:915-927.
49. Hilfiker R. 2010. Assessments: Visuelle Analog- und numerische Ratingskala - Die Schmerzintensität messen. *ergopraxis*, 3(6):26-27.
50. Holman PJ, Suki D, McCutcheon I, Wolinsky J-P, Rhines LD, Gokaslan ZL. 2005. Surgical management of metastastic disease of the lumbar spine: experience with 139 patients. *J Neurosurg: Spine*, 2(5):550-563.
51. Hosono N, Ueda T, Tamura D, Aoki Y, Yoshikawa H. 2005. Prognositic relevance of clincial symptoms in patients with spinal metastases. *Cin Orthop Relat Res*, 436:196-201.
52. Ibrahim A, Crockard A, Antonietti P, Boriani S, Büniger C, Gasbarrini A, Grejs A, Harms J, Kawahara N, Mazel C, Melcher R, Tomita K. 2008. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. *J Neurosurg Spine*, 8(3):271-278.
53. Ishikawa M, Sekizuka E, Krischek B, Sure U, Becker R, Bertalanffy H. 2002. Role if nitric oxide in the regulation of spinal arteriolar tone. *Neurosurgery*, 50(2):371-377.
54. Jacobs WB, Perrin RG. 2001. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. *Neurosurg Focus*, 11(6):1-11.
55. Jansson KA, Bauer HCF. 2006. Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. *Eur Spine J*, 15(2):196-202.

56. Jeon SU, Kang DH, Park KB, Lee CH, Hwang SH, Park IS. 2009 Is a revised tokuhashi scoring system useful in preoperative evaluation of metastatic spinal tumor prognosis? *Kor J Spine*, 6(3):181-186.
57. Josten C, Franck A. 2009. Tumoren und Metastasen an der Wirbelsäule. *Trauma Berufskrankh*, 11:46-52.
58. Khaw FM, Worthy SA, Gibson MJ, Ghokar A. 1999. The appearance on MRI of vertebrae in acute compression of the spinal cord due to metastases. *J Bone Joint Surg*, 81-B(5):830-834.
59. Kim HJ, Ryu KN, Choi WS, Choi BK, Choi JM, Yoon Y. 1999. Spinal involvement of hematopoietic malignancies and metastasis: differentiation using MR imaging. *Clin Imaging*, 23(2):125–133.
60. Klekamp J, Samii H. 1998. Surgical results for spinal metastases. *Acta Neurochir (Wien)*, 140(9): 957–967.
61. Klimo P Jr, Schmidt MH. 2004. Surgical management of spinal metastases. *The Oncologist*, 9(2):188-196.
62. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. 2005. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapie fort he treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol*, 7(1):64-76.
63. Koswig S, Budach V. 1999. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol*, 175: 500-508.
64. Kröber MW, Gühring T, Unglaub F, Bernd L, Sabo D. 2004. Outcome of surgical and non-surgical treatment of metastatic tumors of the spine: A retrospective study on 259 patients. *Z Orthop*, 142(4):442-448.
65. Landmann C, Hünig R, Gratzl O. 1992. The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24(4): 627-631.
66. Lenke LG, Bridwell KH, Blanke K, Baldus C. 1995. Prospective analysis of nutritional status normalization following spinal surgery: Risk factors for delayed return to baseline. *Spine*, 20(12):1359-1367.
67. Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H, Rehak P, Windhager R. 2008. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J*, 17(11):1488-1495.
68. Li H, Gasbarrini A, Cappucio M, Terzi S, Paderni S, Mirabile L, Boriani S. 2009. Outcome of excisional surgeries for the patients with spinal metastases. *Eur Spine J*, 18(10):1423-1430.

69. Livingston KE, Perrin RG. 1978. The neurosurgical management of spinal metastases causing cord and cauda equina compression. *J Neurosurg*, 49(6):839-843.
70. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, Keyser CP, Clohisy DR, Adams DJ, O’Leary P, Mantyh PW. 2002. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*, 113(1):155-166.
71. Marchesi D. 2008. Spinal metastasis. In: Boss N, Aebi M. Disorders – fundamentals of diagnosis and treatment. 1st ed. Berlin: Springer, 977-996.
72. McPhee IB, Williams RP, Swanson CE. 1998. Factors influencing wound healing after surgery for metastatic disease of the spine. *Spine*, 23(6):726–732.
73. Meyer SA, Singh H, Jenkins AL. 2010. Surgical treatment of metastatic spinal tumors. *Mt Sinai J Med*, 77:124-129.
74. Mut M, Schiff D, Shaffrey ME. 2005. Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. *J Neurooncol*, 75(1):43-56.
75. Niv D, Gofeld M, Devor M. 2003. Causes of pain in degenerative bone and joint disease: a lesson from vertebroplasty. *Pain*, 105(3):387-392.
76. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Krycio RJ, Mohiuddin M, Young B. 2005. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366(9486): 643-648.
77. Patil CG, Lad SP, Santarelli J, Boakye M. 2007. National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993–2003. *Cancer*, 110(3): 625-630.
78. Perrin RG, Livingston KE, Aarabi B. 1982. Intradural extramedullary spinal metastasis. A report of 10 cases. *J Neurosurg*, 56(6):835–837.
79. Pointillart V, Vital JM, Salmi R, et al. 2010. Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137(5):849-856.
80. Rachbauer F, Klestil Th, Krismer M, Sterzinger W. 1996. Surgical treatment of metastatic disease of the spine. *Onkologie*, 19(1):54-60.
81. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, Bajrovic A, Rudat V, Schwarz R, Hulshof MC, Poortmans P, Schild SE. 2005. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*, 23(15):3366-3375.

82. Rades D, Fehlaue F, Veninga T, Stalpers LJA, Basic H, Hoskin PJ, Rudat V, Karstens JH, Schild SE, Dunst J. 2007. Functional outcome and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression in patients with cancer of unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(2):532-537.
83. Rieden K, Adolph J, Lellig U, zum Winkel K. 1989. The radiotherapeutic effect on bone metastases in relation to the frequency of metastases, sites of metastases and histology of the primary tumor. *Strahlenther Onkol*, 165(5):380-385.
84. Riegel T, Schilling T, Sitter H, Benes L, Wilke A, Gross MW, Bertalanffy H. 2002. Analysis of factors affecting the prognosis of vertebral metastases. *Zentralbl Neurochir* 63(1):2-6.
85. Rompe JD, Eysel P, Hopf C, Heine J. 1993. Decompression / stabilization of the metastatic spine. *Acta Orthop Scand*, 64(1): 3-8.
86. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. 1993. Skeletal metastases of unknown origin: A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg Am*, 75:1276-1281.
87. Schaberg J, Gainor BJ. 1985. A profile of metastatic carcinoma of the spine. *Spine* 10(1):19-20.
88. Schaser KD, Melcher I, Mittlmeier T, Schulz A, Seemann JH, Haas NP, Disch AC. 2007. Chirurgisches Management von Wirbelsäulenmetastasen. *Unfallchirurg* 110(2):137-162.
89. Schick U, Marquardt G, Lorenz R. 2001. Intradural and extradural metastases. *Neurosurg Rev* 24(1):1-7.
90. Schiff D, O'Neill BP. 1996. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology*, 47(4): 906-912.
91. Schiff D. 2003. Spinal cord compression. *Neurol Clin N Am*, 21:67-87.
92. Sciubba DM, Gokaslan ZL. 2006. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surgical Oncology*, 15(3):141-151.
93. Sherman JH, Aregawi DG, Shaffrey ME, Schiff D. 2008. Spinal Metastases. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY. *Cancer Neurology In Clinical Practice*. 2nd ed. Totowa, NJ: Human Press, a part of Springer Science+Business Media, 163-179.
94. Siegal T, Siegal TZ, Sandbank U, Shohami E, Shapira J, Gomori JM, Ben-David E, Catane R. 1987. Experimental neoplastic spinal cord compression: evoked potentials, edema, prostaglandins and light and electron microscopy. *Spine*, 12(5):440-448.
95. Siegal T. 1995. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. *Eur J Cancer*, 31A(11):1748-1753.



96. Sioutus PJ, Mshulam CF, Galicich JH. 1995. Spinal metastases from solid tumors: analysis of factors affecting survival. *Cancer*, 76(8):1453-1459.
97. Sorenson PS, Borgeson SE, Rasmussen B, Bach F, Boge-Rasmussen T, Stjernholm P, Larsen BH, Agerlin N, Gjerris F. 1990. Metastatic epidural spinal cord compression: results of treatment and survival. *Cancer*, 65(7):1502-1508.
98. Spiller WG. 1925. Rapidly developing paraplegia associated with carcinoma. *Arch Neurol Psychiatry*, 13:471.
99. Stark RJ, Henson RA, Evans SJ. 1982. Spinal metastases: a retrospective survey from a general hospital. *Brain*, 105:189-213.
100. Sundaresan N, Galicich JH, Lane JM, Bains MS, McCormack P. 1985. Treatment of neoplastic epidural cord compression by vertebral body resection and stabilization. *J Neurosurg*, 63(5):676-684.
101. Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JEO. 1986. Surgical treatment of spinal metastases. *Clin Neurosurg*, 33:503-508.
102. Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K. 2002. Surgery for solitary metastases of the spine. *Spine*, 27(16):1802-1806.
103. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. 2003. Palliation of metastatic bone pain: singel fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol*, 15(6):342-344.
104. Tatsui H, Onomura T, Morishita S, Oketa M, Inoue T. 1996. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radiative accumulation. *Spine*, 21(18):2143-2148.
105. Tokuahsi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. 1990. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*, 15(11):1110-1113.
106. Tokuahsi Y, Matsuzaki H, Okawa A, et al. 1999. Indications of operative procedures for metastatic spine tumors: a scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *J East Jpn Orthop Traumatol*, 11:31-35.
107. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. 2005. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*, 30(19):2186-2191.
108. Tokuahsi Y, Ajiro Y, Umezawa N. 2009. Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine*, 34(1):69-73.
109. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. 2001. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*, 26(3):298-306.

110. Ulmar B, Huch K, Kocak T, Catalkaya S, Naumann U, Gerstner S, Reichel H. 2007a. Der prognostische Einfluss von Primärtumor und Höhe des befallenen Wirbelsäulenabschnitts bei 217 operativen Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen unterschiedlicher Entität. *Z Orthop*, 145:31-38.
111. Ulmar B, Huch K, Naumann U, Catalkaya S, Cakir B, Gerstner S, Reichel H. 2007b. Evaluation of the Tokuehashi prognosis score and its modifications in 217 patients with vertebral metastases. *Eur J Surg Oncol*, 33:914-919.
112. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. 2005. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*, 103(2):320-328.
113. Vallejo MC, Beaman S, Ramanathan S. 2006. Blurred vision as the only symptom of a positive epidural test dose. *Anesth Analg*, 102(3):973-974.
114. Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, Holden L, Chow E, Ford M, Yee A. 2003: Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine*, 28(5):508-512.
115. Wise JJ, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Montgomery D, Kurz LT. 1999. Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine*, 24(18):1943-1951.
116. Witham TF, Khavkin A, Gallia GL, Wolinsky J-P, Gokaslan ZL. 2006. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2(2):87-94.
117. Weigel B, Maghsudi M, Neumann C, Kretschmer R, Müller FJ, Nerlich M. 1999. Surgical management of symptomatic spinal metastases: postoperative outcome and quality of life. *Spine*, 24(21):2240-2246.
118. Wong DA, Fornasier VL, MacNab I. 1990. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine*, 15:1-4.
119. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Supportive Care Group. 2003. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3):594-605.
120. Yao KC, Boriani S, Gokaslan ZL, Sundaresan N. 2003. En bloc spondylectomy for spinal metastases: a review of techniques. *Neurosurg Focus*, 15(5):1-5.
121. Young RF, Post EM, King GA. 1980. Treatment of spinal epidural metastasis: randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*, 53(6):741-748.

### 9 Anhang

#### 9.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. - Prof. Dr. med. R. Kalff für die Vergabe des Promotionsthemas.

In besonderem Maße möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn OA Dr. med. R. Reichart, für die hilfreiche und kompetente Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas und der Beratung für anregende Diskussionen zur Fertigstellung der Promotionsarbeit bedanken.

Ferner danke ich aufrichtig Herrn Dr. rer. nat. T. Lehmann, vom Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, für das Engagement in statistischen Fragestellungen.

Frau A. Depta aus dem UniversitätsTumorCentrum (UTC) Jena danke ich für Ihre Unterstützung und Beratung sowie den hilfreichen Anregungen, gerade in der Anfangszeit meiner Promotion.

Frau C. Heyer und Frau S. Taubert möchte ich für die stets freundliche Unterstützung bei Organisationsangelegenheiten danken.

Ganz herzlichen Dank möchte ich meiner Mutter Birgit und meinem tödlich verunglückten Vater Franz-Josef Luhn aussprechen. Sie haben mich während meiner Ausbildungs- und Studienzeit stets aktiv und unentwegt unterstützt und mir in jeder Lebenslage zur Seite gestanden, um das zu erreichen, was ich heute bin. Daher ist meinen Eltern auch meine Dissertation gewidmet.

Weiterhin möchte ich mich auch bei meinen zwei Brüdern und meiner Schwester bedanken, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

## **9.2 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herrn OA Dr. med. R. Reichart, Herrn Dr. rer. nat. T. Lehmann und Frau A. Depta,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 15.05.2012

---

Unterschrift des Verfassers

### 9.3 Curriculum vitae

#### Persönliche Daten

Name, Vorname:	Luhn, Manuel
Geburtsdatum:	23.07.1984
Geburtsort:	Mühlhausen
Familienstand:	ledig
Konfession:	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit:	deutsch

#### Schul Ausbildung

09/1991 – 06/1995	Käthe - Kollwitz Grundschule Lengenfeld u. Stein
09/1995 – 06/2003	Käthe-Kollwitz Gymnasium Lengenfeld u. Stein
06/2003	Allgemeine Hochschulreife

#### Hochschulausbildung

10/2003 – 07/2005	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
09/2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2005 – 07/2008	Klinisches Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
06/2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

#### Famulaturen

02/2006 – 03/2006	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Sophien- und Hufeland- klinikum Weimar, Chefarzt Dr. med. P. Langenscheidt
08/2006 – 09/2006	Kardiologie, Sophien- und Hufelandklinikum Weimar, Prof. Dr. med. R. Fünfstück
03/2007 – 04/2007	Neurochirurgie, Klinik für Neurochirurgie der Universität Jena, Prof. Dr. med. R. Kalff
02/2008 – 03/2008	Allgemeinmedizin, Allgemeinarztpraxis Jena / Cospeda, Dr. med. A. Winkler

#### Praktisches Jahr

07/2008 – 11/2008	Chirurgie, Kreisspital Muri, Schweiz, Chefarzt Dr. med. G. Teufelberger
11/2008 – 03/2009	Innere Medizin, Kreisspital Muri, Schweiz, Chefärztin Dr. med. I. Guldenschuh
04/2009 – 07/2009	Neurochirurgie, Klinik für Neurochirurgie der Universität Jena, Prof. Dr. med. R. Kalff